

【総説】

薬剤耐性菌の動向とそれらに起因する感染症をめぐる国内外の状況

紺野昌俊¹⁾・荒川宜親²⁾¹⁾帝京大学（現：ペニシリン耐性肺炎球菌研究会*）²⁾国立感染症研究所細菌・血液製剤部

（平成12年2月22日受付・平成12年3月1日受理）

平成11年度厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）による研究課題「院内感染等の原因となる薬剤耐性菌の評価とその対策に関する研究」を実施するにあたって、研究担当者として「国内外の薬剤耐性菌の動向とそれらに起因する感染症」をいかなる視点からとらえ、どのように評価しているかというスタンスを明確にしておくことが必要と考えた。そのため、最初に、抗菌化学療法が創始された時代に遡って、抗菌化学療法に求められていた意義を再認識すると共に、当時における伝染性感染症が抗菌薬療法やワクチンあるいは環境の整備といった感染症防止対策といかなる関係にあったのかを論じた。次いで、抗菌薬の開発と共に出現してきたサルファ耐性赤痢菌、多剤耐性赤痢菌、多剤耐性ブドウ球菌、緑膿菌を含む多剤耐性グラム陰性桿菌、MRSA、ペニシリン耐性肺炎球菌や β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌、さらにはバンコマイシン耐性腸球菌や多剤耐性結核菌等々に至る感染症出現の背景を考察した。3番目に、現状における β -ラクタム系薬、アミノグリコシド系薬、マクロライド系薬、ニューキノロン系薬、バンコマイシン、リファンピシンならびに抗真菌薬などが抱える耐性菌の問題について論述した。最後に、上述した3つの視点から現在ならびに将来における医療としての抗菌薬療法の在り方について言及した。

Key words: 薬剤耐性菌の動向、抗菌薬と伝染性感染症の疫学、薬剤耐性菌感染症の背景探索、院内感染対策の在り方、今後の抗菌薬療法

平成11年度厚生科学研究費補助金（医薬安全総合研究事業）による「院内感染等の原因となる薬剤耐性菌の評価とその対策に関する研究」を行うにあたり、その成果を医薬行政に生かしていくためには、表題の「薬剤耐性菌およびそれによる感染症をめぐる内外の状況」をいかなる視点からとらえて、どのように評価していくかというスタンスを明確にしておく必要である。

また、そのためには、抗菌化学療法が創始された時代に遡って、当時において抗菌化学療法が求めていた意義を再認識すると共に、抗菌薬の発達に伴って変遷してきた感染症の実態を正しく把握することが大切である。さらには、その上に立って、何が耐性菌を生み出し、何が感染症を制御してきたかという事実を知り、現状の問題点を整理し、将来に活かす道を見出すことが賢明である。

I. 化学療法の意義

抗菌化学療法開発の歴史は1902年に遡る。当時は色素が微生物の検出や同定のために盛んに使用された時代である。ある色素は宿主の細胞と寄生体を完全に染め分けた。Ehrlichはそれらの色素が有する細胞組織への結合親和性を“Chemoreceptor”あるいは“Sidechain”と称した¹⁾。そして、これらの色素には寄生体を殺す最小量(a)と、宿主が耐えられる最大量(b)との間に幅

のある物質があると考え、次々と合成された色素を感染マウスに投与してa/bの値が小さな物質を選んで行く実験法を編み出した。これを『実験的化学療法』という。つまり、抗菌化学療法とは「宿主細胞に与える影響をでき得る限り少なくし、病原体にのみ致死的な作用を期待する『選択毒性』を基本とする」という理念である。

以来、今日まで1世紀にわたって続けられてきた抗菌化学療法の開発は、人類にとっての大きな福音となり、結核を含む多くの細菌感染症の治療が容易になったばかりではなく、平素健康な人々の感染症への罹患率をも減少させた。また、死亡原因として頻度の高かった感染症も激減させた。今日において、抗菌薬による感染症制御法の進歩は、患者を一時的に易感染性状態におく大手術をはじめ、抗腫瘍療法、免疫抑制療法あるいは臓器移植などを可能なものとしてきた。正しく、高度医療は抗菌化学療法の基盤があって成立していると言っても過言ではない。

一方、抗菌化学療法の進歩に伴って生じてきた問題もある。それは易感染宿主の増加であり、微生物の薬剤耐性の問題である。このことが、抗菌化学療法の成果を著しく阻害することとなり、現代のみならず将来の医学にとって大きな脅威となってきている。

*東京都豊島区巣鴨1-19-10 十層ビル4階

このような現実をふまえ、抗菌薬の恩恵を最大限に享受するためにはいかなる方策を施行しなければならないのかというのが、この研究のスタンスである。

II. 化学療法剤（抗菌薬）のはじまり

前述したごとく、表題を今後の医薬行政に役立たせるには、スタンスのみならず、何が耐性菌を生み出し、何が感染症を制御してきたかという歴史的事実を正しく把握することが大切である。

前述したとおり、1902年 Ehrlich は志賀潔と共に『実験的化学療法』を駆使して、*Trypanosoma equinum* にアニリン色素が有効である¹²⁾ことを見出した。さらに、1910年には秦佐八郎と共に有機砒素化合物が梅毒に有効であることを報告した³⁾。このことが、ヒトに化学合成した抗菌薬が投与された最初のものである。

当時は、病原細菌発見の黄金時代とも言べき時代で、多くの病原体が明らかにされた。それと共に、それらの病原体を用いたワクチンの開発、あるいは抗血清療法の研究が盛んに行われた時代でもある。抗菌薬の開発がワクチンや抗血清療法の開発と平行して行われていたことに注目する必要がある。すなわち、感染症を制御するには、ヒトに備わる感染防御能をいかに賦活するかということと、感染した病原微生物をいかに制圧するかという2面があるということである。このことを忘れてはならない。

III. サルファ剤の登場

抗菌化学療法の開発は、丹毒をはじめとして当時において多彩かつ致命的な病像を呈していたポピュラーな感染症、A群溶連菌感染症に向けられた。1935年、Domagk はアゾ色素剤 *prontosil* がA群溶連菌に有効であることを報告⁴⁾した。また、同年 Trefouel は *prontosil* を投与された患者の尿中に *sulfanil amide* (SA) の *acetyl* 体を見出し、SA そのものを用いても有効であることを見出した⁵⁾。次いで、Trefouel らはSAのいずれか一方のベンゼン核に SO_2NH_2 基があれば、他の核の置換基を変えても効果に差のないことを報告した⁶⁾。さらに SO_2NH_2 のHを種々の化合物に置換することによって、グラム陽性球菌のみならずグラム陰性菌あるいは結核菌やレプラ菌にも有効なSA剤を見出すに至っている。世はまさにSAの時代に突入したということである。

SAは当時において死亡率がきわめて高かった肺炎球菌性肺炎にも使用された。1942年には米国でSAの使用に伴って肺炎球菌性肺炎の死亡率が約30%から約10%にまで低下したことが報告⁹⁾されている。もちろん、病日も短縮された。

一方、A群溶連菌や肺炎球菌にSA耐性菌がいつごろから出現したのかは定かではない。しかし、1946年に米国の軍隊におけるA群溶連菌や肺炎球菌の集団感染予防に対するSAの効果は報告⁷⁻⁹⁾されている。いずれの報告を見てもSA耐性菌の存在が指摘され、SAに変

わる抗菌化学療法剤の開発が必要なが記載されている。すでにこの時代にSA耐性のA群溶連菌や肺炎球菌が存在していたことは確実である。また、当時の第2次世界大戦において、米軍が戦傷局所にSAの大量散布をしていたことはよく知られている。いずれにしても、抗菌薬の集団的な予防的投与の中からSA耐性菌が見出されていることが注目される。

IV. 多剤耐性赤痢菌の出現

本邦においてSAが広範に使用されるようになったのは、第二次世界大戦が終わった1945年以降のことである。そして、SAは肺炎球菌やA群溶連菌感染症のみならず、一般感染症にも使用されはじめた。また、グラム陰性菌に有効なSA剤の開発に伴い、当時猖獗をきわめた赤痢に対してもっとも有効な薬剤として使用されはじめた。本邦の厚生省の統計によれば、1945年当時、届け出されていた赤痢患者数は年間10万人前後¹⁰⁾である。その赤痢患者の死亡率はSAの使用と共に急速に減少した。と同時に赤痢患者数もまた1950年には年間5万人前後にまで減少¹⁰⁾している (Fig. 1)。

しかし、本邦でもSA耐性赤痢菌が見られるようになってきた¹¹⁻¹³⁾。その耐性率は1949年には10%前後であったものが、翌年の1950年には約70%弱にまで急速に増加している。さらに1951年には約80%となり、以後恒常的に80%台を示している¹⁴⁾。そして赤痢患者は1955年には再び年間約8万人前後にまで増加した¹⁰⁾。

このようなSA耐性赤痢菌患者の対しては、1950年に *streptomycin* (SM)、1950年に *chloramphenicol* (CP)、1952年ごろよりは *tetracycline* 系薬剤 (TC) が使用されている。もちろん、これら3剤は赤痢患者のみならず、一般感染症においても使用の枠が急速に拡大されていったことが注目される。

1953年には、すでにSA、SM、TC 3耐性赤痢菌の報告¹⁵⁾がされているし、1955年にはSA、SM、TC、CP 4耐性菌の報告¹⁶⁾がされている。そして、1957年には東京と名古屋において上記4耐性の *Shigella flexneri* による集団発生が報告¹⁷⁻¹⁹⁾されている。1960年には赤痢患者の届出数は再び年間9万人を凌駕するに至っている¹⁰⁾。

結局、これらの赤痢の発生率を抑制したのは、抗菌薬ではなく、当時普及してきた水洗便所に依存するところが大きい。また、この水洗便所の普及には、当時、もう1つの社会問題であったポリオに対する社会的関心の高まりと、ポリオワクチンが緊急輸入されたといった問題がその背景にあった。

一方、SA、SM、TC、CM 4耐性赤痢菌は1962年ごろにはすでに80%に達し、菌型は *Shigella flexneri* 2a から重症度・感染性共に低い *Shigella sonnei* に急速に変わっていった²⁰⁾ことも注目すべきである。

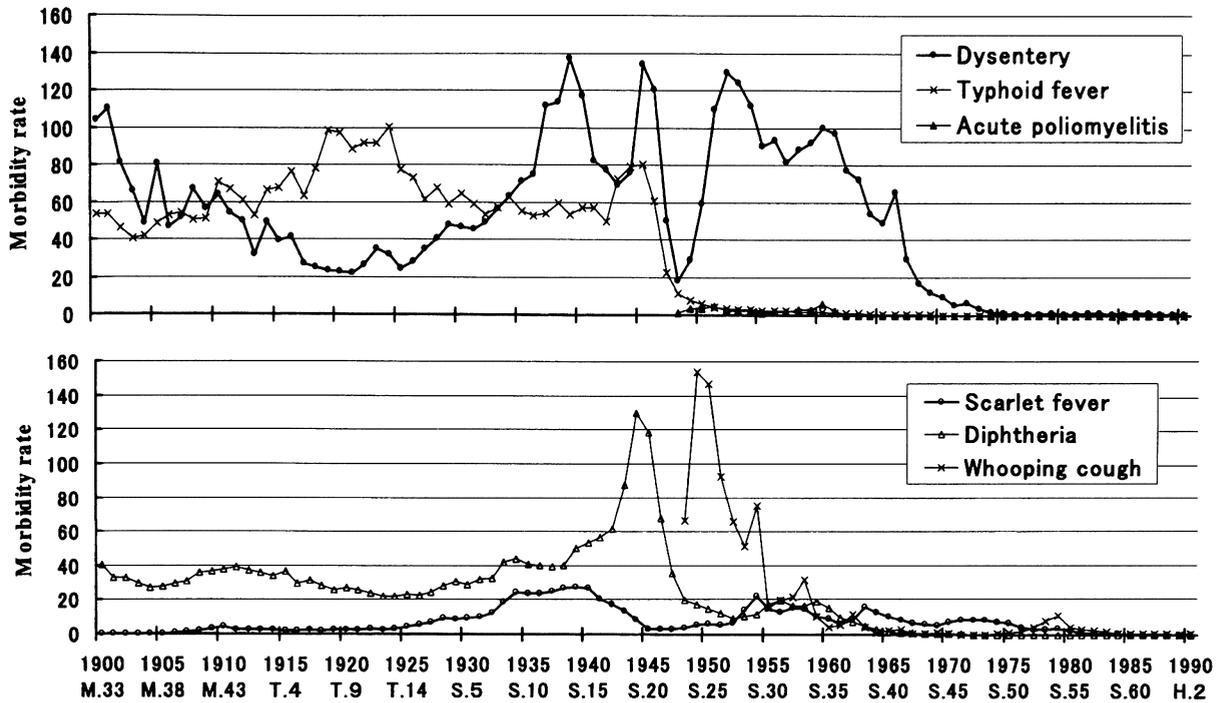


Fig. 1. Trends in legal communicable diseases, designated communicable diseases and notifiable diseases morbidity rate (per 100,000 population), 1900 through 1990.

Reference: "Patients Survey 1997", Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health and welfare.

V. 多剤耐性赤痢菌流行の終焉

このような赤痢菌の薬剤耐性の変遷と終息状況を、当時のその他の法定伝染病と比較すると興味深い (Fig. 1)。赤痢と共に重篤な経口伝染病である腸チフスやパラチフスの発生率は、赤痢が猖獗を繰り返していた時期においても急速に減少している¹⁰⁾。サルモネラは赤痢菌とは異なり、特殊な菌を除いて多剤耐性菌とはなりにくい。当時汎用されていた TC や CP に耐性とはなりにくかったことに 1 つの key があると考えられる。

一方、猩紅熱の発生率は年次的に減少しつつあったが、ほぼ 10 年ごとの周期で流行を繰り返している¹⁰⁾。本疾患の本態は A 群溶連菌感染そのものであるとしても、やはり erythrogenic toxin を産生する特殊な菌が関与しているというべきであろう。

また、同様な細菌感染症であっても百日咳やジフテリアは急速に減少している¹⁰⁾。これらの疾患には予防接種が有効なことで、そして予防接種法実施の拡大が大きな効果をもたらしたと解される。

つまり、ワクチンの接種が不可能な疾患であっても、腸チフスのように薬剤耐性を獲得することが少ない細菌感染症においては、市中で広く一般感染症に使用されている抗菌薬によって、ある程度の発症を抑制することはできるが、多剤耐性を獲得しやすい細菌感染症においては、施設の衛生設備あるいはヒトの感染防御に対する意識レベルを高めるなどの社会的環境を整えない限り、抗菌薬の広範な使用によっても抑制することはできないと

いうことである。むしろ、耐性菌を増加させる結果に繋がっていったというべきであろう。

しかし、上述した感染症の変遷については、それだけで説明しきれない部分もある。それは、赤痢菌が多剤耐性となるに従い、*Shigella flexneri* から重症度・感染性共にやや劣る *Shigella sonnei* に変化していった²⁰⁾ということである。

VI. 多剤耐性大腸菌

薬剤耐性の研究が進むにつれ、多剤耐性となりやすい細菌には、赤痢菌と共に大腸菌とブドウ球菌があることが明らかになってきた。ことに大腸菌は、多剤耐性の赤痢菌と共に混合培養すると、その耐性が大腸菌に伝達されることが、落合²¹⁾や秋葉²²⁾らによって見出されたことは、きわめて注目すべきことである。時は 1959 年から 1960 年にかけてのことである。このことは薬剤耐性因子には伝達性があり、菌種間を越えて薬剤耐性を伝達するという、その後の薬剤耐性の研究に大きな示唆を与えるものであった。この発見が今日の分子レベルでの薬剤耐性遺伝子の研究にまでおよんでいることを忘れてはならない。

いずれにしても、1960 年ごろには健康者より SA, SM, TC, CM 4 剤耐性の腸菌が見出されている^{23,24)}。また、1963 年には普通病棟に入院中の患者のなかで、CM の投与を受けた患者の 60% から SM, TC, CM のいずれか 3 剤に耐性を示す菌が見出されたという報告²⁵⁾もあるし、結核の入院患者で SM による治療を受けた患者が

ら検出される SM 耐性大腸菌は約 20% であるという報告²⁵⁾もある。さらには赤痢患者からの 4 剤耐性大腸菌の検出率は約 10% であるという報告²⁴⁾もある。

1966 年に至って、グラム陰性桿菌に関する全国規模でのサーベイランスが行われ、SA, SM, TC, CM 4 剤に耐性を示す大腸菌は 35% 弱であること、上記 4 剤のいずれにも感受性を有する大腸菌は 40% 弱で、残り的大腸菌はすべて上記 4 剤のいずれかに耐性であることが示された^{26~28)}。これらの報告を詳細に検討すると、アミノグリコシド系薬やキノロン系薬は上記 4 剤耐性菌において耐性となりやすいが、ポリペプチド系薬は 4 剤感性菌において耐性となりやすく、 β -ラクタム系薬はいずれの菌においても耐性菌は均等に見出されることが示されている。このような現象は、今後、新しい抗菌薬が臨床で使用された際に生じてくる耐性菌の動向を探知する上で、重要な指標になると思われるが、なぜこのような傾向が生ずるのかは明らかでない。

また、この当時 (1966 年) より注目されてくる β -ラクタム薬耐性菌は、赤痢菌でアンピシリン (ABPC) 耐性菌が約 1% 強、セファロリジン (CER) 耐性菌が 0.2% 前後、大腸菌では ABPC 耐性菌が約 10%、CER 耐性菌が 4% 前後にしか過ぎない²⁹⁾。

いずれにしても、赤痢菌とは異なって、多剤耐性化しやすいといっても、ヒトの腸管内に常在して、ヒトの生存に重要な役割を担っている細菌においては、耐性化した大腸菌が恒常的に常在しているのではなく、外界環境の変化と共に、ヒトに投与される抗菌薬との兼ね合いの上で、何日かの間隔で変動を繰り返しているものと思われる。

しかし、ここで重要なことは、前述したごとく、落合・秋葉ら^{21,22)}によって、薬剤耐性因子は菌種を越えて伝達可能であることが示されたことで、このことは宿主に抗菌薬が投与された経歴がなくても、薬剤耐性菌は多くに宿主に拡散・定着することも示されている。

VII. 多剤耐性ブドウ球菌感染症

もう 1 つの多剤耐性菌であるブドウ球菌が増加しはじめたのは、多剤耐性赤痢菌同様、1955 年ごろからである^{30,31)}。当時は、1953 年に開発されたマクロライド系薬も市中で使用されていた。しかし、黄色ブドウ球菌は SA, SM, TC, PC 4 剤耐性菌として猛威をふるいはじめている。ことに乳幼児における膿胸の多発^{32~35)}は悲惨であった。世にいう phage 型 80/81 あるいは 52/52 A/80/81 型菌である。

1962 年から 1963 年の間に行われた全国的なサーベイランス³⁶⁾によると、SA, SM, TC, PC 4 剤に同時耐性を示す菌は約 20% に達しており、これら 4 剤のすべてに感受性を示す菌はわずか 1% 前後にしか過ぎない。SA 単剤のみに耐性を示す菌は約 30%、残りの約 50% は SA, SM, TC, PC 4 剤の中のいずれか 2 剤以上に耐性を

示す菌となっている。この間にあって、開発後約 10 年を経たマクロライド系薬に対する耐性菌は約 3% にしか過ぎないことが注目される。また、そのマクロライド耐性菌の約 50% が SA, SM, TC, PC 4 剤にも同時に耐性を示す菌であったことも記憶に留めておく必要がある。

これらの多剤耐性黄色ブドウ球菌の病原性については、専門家の間に一致した見解があるわけではない。なぜなら、1961 年から 1965 年の 5 年間にわたって行われた本邦のサーベイランスの成績^{36~39)}を見ると、収集された 2,323 株の黄色ブドウ球菌の由来は小児咽頭ぬぐい液の 37% がもっとも多く、次いで開放性膿汁の 29% で、いずれも黄色ブドウ球菌が好んで定着しやすい局所から採取されたものである。それに比して、起炎菌として確実と思われる閉鎖性膿汁由来の菌は 20% であり、小児の咽頭ぬぐい液と比較される成人の喀痰由来の菌に至ってはわずかに 8% にしか過ぎない。

小児では膿胸が多発したことから、誘因となる上気道感染症の咽頭ぬぐい液が多く採取されたことは理解できるが、そこで検出された黄色ブドウ球菌のすべてが病原性を発揮していたとは考え難い。しかし、当時においてなんらかのハンデキャップを有していた小児あるいは TC を服用した小児の糞便からは $10^5/g$ 程度の多剤耐性黄色ブドウ球菌が検出されていたこともたしかである⁴⁰⁾。また、激的な下痢症を呈する症例があったこともたしかである^{41~43)}。一方、開放性膿汁についても、検出された黄色ブドウ球菌のすべてが、臨床でのたしかな検証を経て起炎菌と認められたものとは考え難い。当時の世界的流行語である「多剤耐性ブドウ球菌」に惑わされて、多剤耐性の黄色ブドウ球菌が検出されれば、即起炎菌として処理されたことは否めない。その点、今日の MRSA ときわめて類似する。

しかし、当時において、世界的に流行した phage 型 80/81 あるいは 52/52 A/80/81 という多剤耐性黄色ブドウ球菌が、本邦において多くの乳幼児の膿胸から検出されたことは事実^{34,35)}である。また、閉鎖性膿汁からの検出率が高かったことも事実³⁶⁾である。当時の外科外来を訪れた小手術を必要とした浅在性皮膚化膿性疾患の患者の多さを今日と比較すると雲泥の差が認められる。また、起炎菌としての検証は不十分であったとしても、多くの病巣からきわめて高頻度に phage 型 80/81 あるいは 52/52 A/80/81 という多剤耐性黄色ブドウ球菌が検出されたことも間違いのない³⁸⁾ところである。

要するに、当時の多剤耐性黄色ブドウ球菌は多くの検体から検出されたが、そのなかで病原性を発揮したのは化膿菌としてであり、ことに乳幼児において強烈な病原性を発揮したということである。その点、今日の MRSA においてはカテーテルなどが体内に長期間留置されている老人や免疫不全状態にある患者において、化膿菌とし

よりも毒素原性細菌として病原性を発揮している⁴⁴⁾ことと対比すると興味深い。

VIII. 多剤耐性ブドウ球菌感染症流行の終息

このような多剤耐性黄色ブドウ球菌も、実は上記サーベイランスが行われた1962年ごろにはすでにピークを過ぎており、小児の膿胸発症例は下り坂にあった⁴⁴⁾。それと共に1965年には臨床材料から検出される黄色ブドウ球菌の約99%がSA, SM, TC, PC 4剤のいずれかに耐性を示すに至っている³⁹⁾。また、上記4剤に同時に耐性を示す菌は約20%前後で、ほぼ定常的な値を示している³⁹⁾。この時期に耐性率が上昇した薬剤としてはCP耐性菌が13%前後、マクロライド耐性菌が約15%前後である³⁹⁾。

一方、phage型も80/81あるいは52/52 A/80/81型から急速に型別不能の菌へと変化していった³⁹⁾。黄色ブドウ球菌の耐性獲得機序にプロファージが関与するという説^{45,46)}もあるが、多剤耐性黄色ブドウ球菌流行の終息がphage型が型別不能に変化していった時期と、期を一にすることは興味深い。

もっとも、多剤耐性黄色ブドウ球菌の流行が終息していく過程には、1961年ごろより本邦に導入された耐性ブドウ球菌用ペニシリンが効を奏したからであると、今日のMRSAの流行と対比しながら説く説もある。しかし、その実証はない。小児の膿胸に耐性ブドウ球菌用ペニシリンが使用されはじめた時期には、前述したようにすでに小児の膿胸発症例は減少傾向にあったのである。いずれにしても、多剤耐性黄色ブドウ球菌感染症流行の終息に対する明らかな見解を見ないうちに、1966年ごろより新たに登場してきたセファロスポリン系薬（第一世代セフェム系薬）の開発に多くの関心が移っていったということである。このことから、多剤耐性黄色ブドウ球菌感染症の流行が終息した過程においては、耐性ブドウ球菌用ペニシリンより当時開発された第一世代セフェム系薬の効果の方が大きな意味を有しているという説⁴⁷⁾もある。それほど、当時の第一世代セフェム系薬は多剤耐性ブドウ球菌にも優れた感受性を示したのである。

IX. グラム陰性桿菌感染症

第一世代セフェム系薬が臨床に使用されるようになってから、急速に浮かび上がってきたのは緑膿菌感染症である。第一世代セフェム系薬が臨床に登場する直前の1965年ごろの全国的な疫学調査²⁶⁾によれば、グラム陰性菌感染症から分離される緑膿菌の割合は約25%である。つまり、多剤耐性黄色ブドウ球菌感染症の流行はすでに終息に近づきつつあったとは言えるものの、まだ多くの患者にあっては多剤耐性黄色ブドウ球菌はcarrier stateの状態にあったと想定されるが、当時の第一世代セフェム系薬が使用された患者に発生したのは、菌交代現象としての多剤耐性黄色ブドウ球菌ではなく、緑膿菌であったということである。このことが、多剤耐性黄色ブドウ球

菌流行の終息には、耐性ブドウ球菌用ペニシリンより当時の第一世代セフェム系薬の影響の方が大きかったという根拠となっている。このことを今日の第三世代セフェム系薬とMRSAとの関係と対比すると興味深い。

一方、緑膿菌の検出例が増加してきた理由には、当時の抗菌薬のなかには緑膿菌に有効な薬剤がなかったことが大きな誘因となったことが挙げられる。しかし、それよりも輸液療法の進歩や気道の確保など、血管あるいは気管内に長期にわたってカテーテルを挿入し、患者の延命を図るという医療技術が進歩してきたことと関係する部分が多い。このことは、諸家に意見の一致するところである。

当時の緑膿菌感染症は、抗白血病薬を使用されていた患者、再生不良性貧血などの顆粒球減少状態にあった患者、それに加えて保育器内に収容されていた未熟児に多く見られた⁴⁸⁻⁵⁰⁾。あれよあれよと言う間に死亡していく緑膿菌感染症の患者を前に、救命し得る抗菌薬はなく、ヒトを感染症から救命し得るのは抗菌薬ではなく、最終的にはヒトに備わる感染防御能が必要であることを徹底的に知らされた時代である。

1968年には抗緑膿菌用のアミノグリコシド系薬、1970年には抗緑膿菌用のβ-ラクタム薬が開発された。しかしながら、緑膿菌感染症が発症する構図はいまも変わらない。ただ、今日では抗菌薬を巧みに使い分けて緑膿菌感染症の発症を最小限に留めようとする努力が日常の診療のなかで行われているということである。このことは大変重要な意味を持っている。なぜならば、このような抗菌薬の使い分けは、多くの免疫不全患者、あるいは未熟児を担当する当時の医師の経験から生み出されたものであるからである。発症防止に対する経験的な抗菌薬の使い分けを、今後の医療に生かして行くためのマニュアル作りをしていく必要がある。

ことに当時の小児科においては、新生児・未熟児室における緑膿菌による院内感染の研究⁵¹⁾が徹底して行われ、保育器を頻回に取り替えること、手洗いを厳重にすること、気管内吸引用のカテーテル類は常に1回のみで使用で交換することなどが必須であることが確認されている。今日のNICU管理についてのマニュアルはこのようにして確立されたというべきであろう。

X. 多剤耐性グラム陽性球菌感染症の小流行

グラム陰性桿菌感染症が注目される時代のなかにあつて、グラム陽性菌による感染症に2つの流行が見られている。いずれも多剤耐性菌である。

1つは1972年ごろから見られたマクロライド系薬に高度耐性を示すA群溶連菌の流行である⁵²⁾。この流行は全国的というよりも、北海道や関東、北陸あるいは島根といった地域に偏って多く見られた⁵³⁾。そして、これらの耐性菌はすべてと言ってよいほど、過去において急性腎炎と密接な関係にあると言われきたT12型と同一

型に型別された。しかも、そのほとんどがマクロライド系薬のみならず、TCやCPにも高度耐性を示す多剤耐性菌であった。

この多剤耐性A群溶連菌は、その翌年の1973年には検出率82%にまで上昇したが、1974年には77%、1975年には70%、1976年には38%と急速に減じている⁵⁴⁾。それに加えて、T12型のA群溶連菌にマクロライド耐性を示す菌も見られなくなって行った。この原因もつまびらかでない。しかし、当時のマクロライド耐性のT12型菌と感性のT12型菌のM蛋白について調べると相違が見られる。また、この時期に密接な関係なあるとされてきた小児の急性腎炎の急増は見られていない。

このマクロライド耐性はマクロライド系薬に耐性を示すA群溶連菌から誘発されたプロファージによって、他のA群溶連菌に導入されている⁵⁵⁾。A群溶連菌に見られる病原性は、erythrogenic toxinによる猩紅熱と同様に、流行する時期によって、その病原性は異なるものと考えられる。1992年に社会的に注目されたいわゆる「ヒト食いバクテリア」の流行地域から検出されたA群溶連菌の多くがT3型であった⁵⁶⁾こととも共通する現象なのかもしれない。

もう1つの流行は小児の膿胸が1974ごろから1977年の3年間に限ってが見られた⁵⁷⁾ことである。これらの膿胸から分離された黄色ブドウ球菌のほとんどが、かつて多剤耐性ブドウ球菌の典型的な耐性型であったSA, SM, TC, PC4剤耐性の他にCP, マクロライド系薬(エリスロマイシン: EM) およびアミノグリコシド系薬のカナマイシン(KM)に高度耐性を示していた。のみならず、当時においてもっとも汎用された第一世代セフェム系薬にも軽度の耐性を示していた。結局、感受性を有していたのは、耐性ブドウ球菌用ペニシリンとアミノグリコシド系薬のゲンタマイシン(GM)のみであるという超多剤耐性球菌であった。また、Phage型はほとんどがI群で、プロファージ型はI群の他にphage型81のpropagating strainを溶菌するものであった⁵⁸⁾。

なぜ、この時期に突然、短い期間に限って小児の膿胸が流行したのか、その解析も十分に行われていない。ただし、解析のkeyとなるいくつかの要因は挙げられる。1つは当時の学会などでの報告を集積すると、この時期に小児の膿胸が多くみられたのは、東京、横浜、大阪あるいは神戸といった大都市であった⁵⁹⁾ということである。2つには第一世代のセフェム系薬に軽度の耐性⁵⁷⁾を示していたということである。ただし、これらのブドウ球菌がセファロスポリン分解型の β -lactamaseを産生するようになっていたわけではない。当時の文献からは、ペニシリン分解型の β -lactamaseが量的に多く産生されていたと解釈⁶⁰⁾すべきであろう。

1955年ごろの多剤耐性黄色ブドウ球菌が流行した時期に見られた小児の膿胸例には、当時において腸管内細

菌叢を形成する多くの細菌に感受性を有していたテトラサイクリンが使用されていた。同じような意味で、この第2回目の膿胸流行の時期に繁用されていた広域抗菌薬を顧みれば第1世代のセフェム系薬がそれに該当する。この時期の腸管内に生息していた大腸菌をはじめとする多くのグラム陰性桿菌に、第一世代のセフェム系薬はまだ著明な耐性を示すには至っていない。ただし、ブドウ球菌には軽度の耐性を示すに至っていたということである。その結果、第一世代セフェム系薬が使用されていた大都市の小児においては、腸管内の細菌叢が抑制され、この超多剤耐性で第一世代セフェム系薬にも軽度の耐性を示す黄色ブドウ球菌が増殖してきたとも考えられる。この膿胸の流行期間が3年と短期間であったのは、この時期のころより大腸菌をはじめとするグラム陰性桿菌もまた第一世代セフェム系薬に急速に耐性を獲得していったからとも考えられる。

XI. β -lactamase 産生の動向

大腸菌をはじめとするグラム陰性桿菌の薬剤耐性に関する全国規模でのサーベイランス²⁶⁻²⁸⁾は1967年ごろを境にして、1993年に厚生省薬務局安全課が施行する⁵⁹⁾まで実施されていない。もちろん、それぞれの医療施設が独自に行った研究はあるが、それはそれぞれの施設における抗菌薬の使用状況を色濃く反映したものである。

1965年ごろの大腸菌の各種薬剤に対する耐性率についてはすでに述べた。当時の大腸菌以外の主だった腸内細菌について、薬剤耐性の状況を調べる²⁶⁻²⁸⁾とSA, SM, TC, CP4剤に対する耐性率は大腸菌のそれとほとんど変わりはない。SA, SM, TC, CP4剤以外の薬剤に対する耐性率は

- ・Klebsiella属ではABPCに耐性を示す菌が約90%、CERに耐性を示す菌は2%にしか過ぎない、
- ・Citrobacter属ではABPC耐性菌が約20%、CER耐性菌が約70%、
- ・Enterobacter属ではABPC耐性菌が約20%、CER耐性菌が約90%となっている。

これらの耐性率を前述の厚生省薬務局安全課監修の「抗生物質感受性状況調査報告」⁵⁷⁾に記載されている耐性率と比較すると、

- ・大腸菌やKlebsiella属の各薬剤に対する耐性率ほとんど変わらない
- ・Citrobacter属やEnterobacter属のABPCに対する耐性率は約80%前後に上昇している。

もとより「抗生物質感受性状況調査報告」に記載されている成績は、それぞれの施設で行われた感受性成績を集計したもので、1966年当時のそれと同一に論ずることはできない。しかし、その後における「抗生物質感受性状況調査報告」⁶⁰⁾においても多少の変動はあるが、各細菌ともほぼ同様な耐性率を示していることから、これらの耐性率はほぼ定常状態に達していると考えらるべきで

あろう。

問題は、これらの耐性菌が産生する β -lactamaseの質の問題である。 β -lactamaseに関する研究は古くからなされている⁶¹⁾が、その多くはグラム陽性球菌やバチルス属の産生するペニシリン分解型の β -lactamaseについて行われたもので、グラム陰性桿菌についての検討が本格的にされたのは1965年以降のこと^{62,63)}である。

1965年当時のグラム陰性桿菌にかかわる β -lactamaseの主たる研究対象は、Rプラスミド支配のペニシリン分解型の β -lactamase^{64,65)}であった。そして、プラスミド性の β -lactamaseは大腸菌のみでなく多くのグラム陰性桿菌に広く伝達され、個々の β -lactamaseはその基質特異性、分子量、等電点などの相違から、ベンジルペニシリンのみならず、広域ペニシリンあるいは抗緑膿菌用ペニシリン、さらには第一世代セフェム系薬をも加水分解する多様性を示すに至っている⁶⁵⁻⁶⁸⁾。

一方、第一世代セフェム系薬の効力が及ばない一部のKlebsiella属、Citrobacter属あるいはEnterobacter属といったグラム陰性桿菌が産生する β -lactamaseにも関心が寄せられている。これらのグラム陰性細菌は染色体にセファロスポリン分解型の β -lactamaseを産生する遺伝子を有し、 β -ラクタム薬の存在下で誘導的にセファロスポリン分解型の β -lactamaseを産生することが認められている^{67,68)}。

1981年ごろより登場した第二世代あるいは第三世代セフェム系薬は、このようなセファロスポリン分解型の β -lactamaseを産生するCitrobacter属やEnterobacter属あるいはKlebsiella属に対しても優れた感受性を示すものであった。しかしながら、その2年後の1983年には第三世代セフェム系薬に耐性を示すKlebsiellaが見出されている⁶⁹⁾。さらには、大腸菌やCitrobacterにおいても同様な耐性菌が次々と見出されている。これらの耐性菌は第三世代セフェム系薬をも加水分解するプラスミド性の β -lactamaseを産生している。そして、これらの β -lactamaseは前述したペニシリン分解型の β -lactamaseを支配するプラスミド性の遺伝子がさらなる変異を遂げたものであることも判明している^{70,71)}。そのことから、これらの β -lactamaseは基質拡張型 β -lactamase (ESBL)ともいわれ、院内感染菌として米国ではCDCにより警告が発せられている。

本邦のESBLに関する全国的な疫学的調査は行われていない。しかし、国内外を合わせてそれぞれの研究施設で行ってきている報告⁷²⁻⁷⁷⁾を総合すると、ESBLsをコードする遺伝子の相同性に関する検討からは、その起原とも言うべき菌種にもとづく特徴よりも、ESBLの産生変異を促す選択圧としての使用抗菌薬の頻度を色濃く反映していると考えられ、欧米におけるESBLsとは必ずしも一致しない。また、本来、染色体上にあるセファロスポリン分解型の β -lactamaseをコードしている遺

伝子がプラスミド上に見出されている^{74,77)}ものもあり、これらの多様性は、それぞれの国における抗菌薬の使用状況によって、いかようにでも変異していく可能性が示されている。いずれにしても、ESBLsは広域ペニシリン、抗緑膿菌用ペニシリン、第一・第二・第三世代セフェム系薬を加水分解するのみならず、一部のESBLsにおいては1987年以降に使用されはじめたモノバクタムをも加水分解する性質を有する⁷⁸⁾に至っているということである。

当時、ESBLsによっては加水分解されないとされていた β -ラクタム薬にカルバペネム系薬がある。そのこともあって、本邦ではイミペネムが1988年以降において臨床で使用されるようになったが、すでにその臨床開発の段階で、世界ではカルバペネム系薬をも加水分解する β -lactamaseが見出されている⁷⁹⁾。この β -lactamaseは従来の β -lactamaseと異なり、活性を発現するには亜鉛を必要とする。このことからmetallo- β -lactamaseとも称され、遺伝子は染色体上にコードされている。また、実際にはカルバペネム系薬が臨床で使用されるにしたがい、NMC-AあるいはSme-1など、ESBLsのなかにもカルバペネム系薬を加水分解するものが次第に明らかになってきている⁸⁰⁾。

一方、1991年になって、本邦ではプラスミド上にコードされたmetallo- β -lactamaseが緑膿菌から検出されている⁸¹⁾。つまり、このプラスミドが臨床の場において多くの菌種に伝達されると、あらゆる β -ラクタム薬が効力を失うというきわめて深刻な事態に陥ることになる。

このmetallo- β -lactamaseについては、本邦では1992年から1994年にかけて、全国の17施設から緑膿菌3,700株が集められてサーベイランスが行われている⁸²⁾。そのなかでIPMを加水分解する β -lactamase産生を産生する株が132株(3.6%)見出されており、そのなかの15株(全体の0.4%)がプラスミド性であることが明らかにされている。今後はESBLsもさることながら、metallo- β -lactamaseの動向をも監視していくことがきわめて重要である。

XII. MRSAの出現

これらのセフェム系薬をはじめとする新規 β -ラクタム薬の急速な発展と開発は、グラム陰性桿菌の上にも急速な変化を与えたが、グラム陽性球菌にも大きな変動をもたらした。1982年を境にして、第三世代セフェム系薬が使用されている施設を中心にして、MRSAは野火のごとくに広がって行ったことは記憶に新しい⁸³⁾。

しかし、本邦におけるMRSAは、第三世代セフェム系薬が臨床で使用されてからはじめて出現してきたのではない。1978年ごろより、いわゆる「寝たきり老人」において、褥瘡や喀痰あるいは尿などからペニシリン・セフェム系薬すべてに耐性を示すのみならず、SA, TC, CP

はもとより、EM, KM ならびにゲンタマイシン (GM) にも高度耐性を示す黄色ブドウ球菌が検出されはじめていた⁸⁴⁻⁸⁶⁾。これが MRSA であったのである。

これらの MRSA が検出される患者の多くには経管栄養や気管切開が施行されており、また尿道にはカテーテルが留置されていた。そのため、これらの老人は肺炎や尿路感染症に繰り返し罹患していたし、咽頭や喀痰、尿などから緑膿菌が頻回に検出されていた。そして、そのたびごとに、緑膿菌を対象とした広域ペニシリンや第一世代セフェムと共に抗緑膿菌用のアミノグリコシド系薬として GM が頻回に使用されていた。つまり、これらの症例においては MRSA は単なるコロナイゼーションで、感染起因菌としては緑膿菌が重要であると認識されていたということである。ただし、これらの患者のなかから、これらの多剤耐性ブドウ球菌によると思われる死亡例も見られている。しかし、その多くは終末期に血液から本菌が検出されていたことから敗血症と診断されている例であったり、肺炎と診断されているものであった。しかしながら、本菌による肺炎といっても化膿菌特有の肺膿瘍や膿胸が見られているといった症例は少なく、多くは呼吸障害が次第に増強して遂には死に至るといった病型を示すものであった⁸⁷⁻⁹⁰⁾。

本邦における MRSA 感染症は、このような患者に第三世代セフェム系薬を使用することによって浮き彫りにされた疾患である。第三世代セフェム系薬の特徴は、腸管内細菌叢を形成する大腸菌をはじめとする腸内細菌科に属するグラム陰性桿菌のほとんどに抗菌活性を示すことにある。のみならず嫌気性菌の多くにも抗菌活性を示す。ただし、グラム陽性の腸球菌に対する抗菌活性に乏しい。同様に、グラム陽性のブドウ球菌やレンサ球菌に対する抗菌力も劣る。

したがって、上述したような多くの薬剤に耐性を示すブドウ球菌が定着している患者に第三世代セフェム系薬を使用すれば、たちまちのうちに菌交代現象が生じ、多くの薬剤に耐性を示すブドウ球菌、すなわち MRSA に置き換えられていく。しかも、これらの第三世代セフェム系薬は、患者それぞれにかなりの長期間にわたって使用されていた当時の実態を考える時、そのなかの何人かは単なる菌交代現象ではなく、発症するに至っても不思議はなかったと考えられる⁹¹⁾。

この構図は、1955 年ごろから 1965 年ごろに見られていた多剤耐性黄色ブドウ球菌感染症の構図と基本的には変わらない。ただ、多剤耐性ブドウ球菌が流行した時代に見られていた感染症の多くは小児の膿胸と浅在性皮膚感染症を主体とした化膿性疾患である³¹⁻³⁶⁾。それに比して、MRSA が流行した当初に見られた感染症の多くは、老人あるいはなんらかの形で感染症防御機能が低下している患者に見られた敗血症、あるいは死腔 (dead space) における本菌の異常な増殖がもたらす toxemia

と解されるものが多く、肺炎例においても広範な浸潤性陰影は認められるものの、黄色ブドウ球菌性肺炎特有の病巣中心部位に明らかな空洞の形成 (micro-abscess) は認められていないという、本来の化膿菌としての炎症像とは異なるものであった⁸⁷⁻⁹⁰⁾。

また phage 型も、かつての多剤耐性ブドウ球菌流行初期に見られたのは 80/81 あるいは 52/52 A/80/81 型であった^{31,36,37,39)} のに対し、MRSA 流行初期に見られたそれは 81 単独あるいは 81 と III 群からなる雑群が主体である^{83,91)} という相違もあった。また、これらの菌の多くはエンテロトキシン A を産生しており、コアグラーゼ型は IV 型であった^{83,91)}。

一方、1980 年ごろより、もう 1 つの薬剤感受性の異なる MRSA が主として外科病棟の IVH などの血管内カテーテル留置患者から多く検出された。薬剤感受性の相違が見られたのは GM に対する耐性で、当初に検出された MRSA は GM 耐性で 6'-AAC+2"-APH という bi-functional なアミノグリコシド修飾酵素を産生していたのに対して、後者は GM 感性、トブラマイシン (TOB) 耐性という 4',4"-AAD を産生する菌であった。phage 型は前者の MRSA 同様 81 単独か 81 と III 群からなる雑群が主体であったが、多くはエンテロトキシン C と共に toxic shock syndrome の病原となる TSST-1 を産生しており、コアグラーゼ型は II 型であった^{83,84,91)}。

1985 年ごろより、これら両 MRSA の mix 型とでもいべき MRSA が多く検出されるようになっていく。すなわち、GM にも TOB にも耐性を示し、6'-AAC+2"-APH と 4',4"-AAD を共に産生する MRSA である。そして、これらの MRSA の多くはエンテロトキシン C と TSST-1 を産生し、コアグラーゼ型は II 型であったが、phage 型は多くの菌で型別不能となっていた^{84,91)}。

現在、本邦で分離される MRSA の多くは、この mix 型とでも言うべき MRSA が、さらに変異して行ったものと考えられる。しかしながら、現時点では第三世代セフェム系薬が臨床で使用されはじめた当初のようなブドウ球菌の性状に関する激しい変化は見られていないといべきであろう。

XIII. MRSA への対応

本邦の MRSA 感染症は、1991 年にバンコマイシンが MRSA 感染症への適応が認められてから減少したという説もあるが、果たしてバンコマイシンにのみ、その結果を求めてよいのであろうか。

MRSA による院内感染が学会などで指摘されたのは 1982 年ごろからである⁸⁴⁾ が、大都市の大病院において問題視されはじめたのは 1985 年ごろからである。日本化学療法学会誌の索引を見ても、MRSA なる言葉が索引に掲載されたのは、1985 年度の総索引からで、それも「DMPPC 耐性黄色ブドウ球菌を見よ」と記載されている。また、その項を見ても、それに該当する論文は

1篇のみで、残りの数篇は感受性測定の結果がほとんどである。翌1986年度において演題数は増加してきているが、その多くは感受性測定の結果のみである。このように患者の病態との関連ではなく、検出されたMRSAの感受性報告のみが先行するのは日本特有な現象であるが、それでも、その裏にはカテーテル留置患者の血液からMRSAが検出される頻度が急速に高まってきたということが、その誘因として挙げられる。また、この時期において、日本化学療法学会、日本感染症学会、日本環境感染学会などにおいては、これらの学会報告のたびごとに、院内感染対策の重要性と第三世代セフェム系薬の長期投与、あるいは感染予防としての投与には警告が繰り返されていた。しかし、これらの警告が医療現場における多くの医師たちの抗菌薬使用に対する意識変革にまで到達していなかったというべきであろう。

当時の医療現場の医師たち、ことに外科領域の腸管手術を担当する医師たちの多くは、この超広領域抗菌薬とも言うべき第三世代セフェム系薬に捨て難い魅力を感じていた。それらの外科領域の医師たちに衝撃を与えたものに「MRSA腸炎」がある。「MRSA腸炎」そのものは、すでに1985年ごろより学会などにおいては報告されていた⁹²⁻⁹⁴⁾が、「MRSA腸炎」による訴訟などが報道されたこともあって、ようやくにして術後感染予防には第三世代セフェム系薬に代わって第一世代セフェム系薬を使用する施設が増えはじめてきていた。

そのことよりも、MRSAが、より多くの医師のみならず、多くの市民に衝撃を与えたのは、1992年に某病院におけるMRSAの深刻な院内感染例が報道された⁹⁵⁾ことである。MRSAが検出されている多くの医療機関が一種のパニックに陥ったのも、このころである。報道の対象となった病院には、大都市より身寄りの少ない医療介護が必要な老人が送られていた。それらの老人には、食欲がないとただちにIVHが施行され、感染予防の目的で4種類の第三世代セフェム系薬が約10日間の区切りで交互に連続投与されていた。そして、多くの症例においては第3週目ころより悪寒戦慄を伴う発熱が見られ、血液培養が施行された例からはMRSAが検出されていた。

もし、このような実態を行政当局が、いち早く、しかも正確に把握して、その病院の医療の在り方についての正しい評価を行っていたのであれば、マスコミなどに対する対応もおおのずから異なっていたであろうし、MRSAが発症するに至るまでの過量な抗菌薬の投与、安易なIVHの施行、あるいはその管理方法など、いわゆる「寝たきり」にさせることの弊害をも含めて、起きるべくして発症した要因を、多くの医師あるいは市民に正確に伝えられ、それぞれが冷静に判断するに足る情報となったに違いない。

もちろん、この間にあって厚生省は1987年に、MRSA

による院内感染に対応するために特別研究事業として「院内感染症の現状と対策に関する研究」をまとめている。また、MRSA感染症に対する効能を明記して1990年にはアルベカシンを、1991年にはバンコマイシンに承認を与えている。また、同年「医療施設における院内感染の防止について」、翌1992年「医療施設における院内感染の防止について」などの厚生省健康政策局指導課長通達を発して、各医療機関の院内感染対策委員会の設置にはじまり、手指の消毒や器具の滅菌あるいは施設内の清掃などに至る院内感染防止対策の推進を図っている。加えて、1993年度には院内感染対策整備事業として、感染症個室の負圧や手指消毒器の整備などの施設整備事業や、全国の医師・看護婦を対象とした院内感染対策講習会を実施するなどの事業を行っている。

このように、MRSA感染症が減少してきたことの過程には、バンコマイシンのみならず、多くの医師たちが変更せざるを得なかった抗菌薬の選択、あるいはMRSA感染症に対する認識の達成度、それに加えて行政が施した多角的な事業と事業を表示することによって生じた医療関係者の意識変化などの効果を含めて評価しなければ、正しくは認識されない。耐性菌による感染症の減少の原因を1つの有効な抗菌薬の功績にするには、いくつもの問題が含まれていることは、いままでに述べてきた赤痢菌をはじめとする薬剤耐性菌の消長からも明らかである。

XIV. バンコマイシンとMRSA

上述したような要因が加わって、現時点においては、たしかにMRSAによる院内感染の発症事例は減少している。しかし、MRSAそのものの検出率が減少したわけではない。1996年度の前記厚生省薬務局安全課監修の「抗生物質感受性状況調査報告」⁹⁶⁾によれば、集計に用いられた全菌株のなかに占める黄色ブドウ球菌の割合は21%で、そのなかの63%がMRSAである。しかも、そのMRSAの検出率は病床数が700以上の病院において標準値を上回っている。

しかし、これらのMRSAが検出された症例のなか、何例が発症していたのかという実態は把握されていない。MRSA用抗菌薬であるバンコマイシン、アルベカシン、それに1998年に承認されたテイコプラニン3剤について、市場に流れている市販状況から類推すると、その使用量は年次的にはほとんど変化していない。ただし、昨年より今年にかけては、テイコプラニンが新たに承認されたこともあって、むしろ増加してきていると解される面もある。また、それにつられてバンコマイシンの使用量も増加し、その分アルベカシンの使用量が低下してきている。上記3剤の販売比率を推定するとバンコマイシン [54~57%]、アルベカシン [27~28%]、テイコプラニン [16~18%] 前後と解される([]内の値は95%信頼限界)。

かりに、これら3剤の販売価格を、1日あたりの常用量の薬価で除して使用量を推定し、患者1人あたりに10日間使用されていたとして計算すると、月平均バンコマイシンは約10,000~8,000人、アルベカシンは7,000~5,000人、テイコプラニンは6,000~4,000人の計23,000~17,000人に使用されていたことになる。この推定使用人数を、本邦約5,000の病院のうち、3,000病院で使用されたとして計算すると、1か月間における1病院あたりのバンコマイシン使用患者は3.3~2.7名、アルベカシン使用患者は2.3~1.7名、テイコプラニン使用患者は2.0~1.3人となる。この数を多いと見るべきか、少ないと見るべきかは議論のあるところであるが、これらのMRSA用抗菌薬が投与された患者のうち、何例が救命し得たのかと改めて考えると、さまざまな医療現場の状況が浮かんでくる。

たとえば、バンコマイシンと他の抗菌薬との併用に関する有効性と安全性についての数年前の調査報告⁹⁶⁾によれば、バンコマイシン使用例の約90%において他の抗菌薬が併用されている。全国的な併用例についての最近の調査報告は見あたらないが、バンコマイシンの市販後調査が行われた当時における抗菌薬併用例は約53%であるということであり、それらの併用例にあっては、バンコマイシンの1日あたりの平均使用量が1.5gとやや常用量を下回っている。これはおそらく腎毒性の軽減を考えてのことであろうが、この実情から考えると前述した1病院あたりにバンコマイシンの使用量はもう少し多いことになる。はたして低用量での薬物体内動態がMRSAに対して有効であったのか、あるいはバンコマイシン耐性獲得にどのような影響をもたらすのか不明な部分も多い。バンコマイシンの投与においてはTDMを必要とする理由でもあるが、その片側で手術前にMRSA腸炎発症防止の目的で、注射用のバンコマイシンが2日ばかり投与されている例もある。

このような使用実態を見ると、抗菌薬の予防投与に関する医師の理解の程度はMRSA発症当時のそれと異なっていない。前述したごとく、これらの薬剤の推定使用量は昨年度の同時期に比して約20%は増加してきていると考えられることから、バンコマイシンのみではなく、これら3剤のいずれかに耐性を示すブドウ球菌の出現は免れない。適性な抗菌薬の使用法についてはガイドラインを作ることは必要であるが、それだけでは不十分で、臨床の現場に即して適切な使用法をサポートできる専門家が是非とも必要である。最近のマスコミ紙上ではバンコマイシン耐性のみ焦点があてられているが、医薬行政としては他の耐性菌にも厳重な監視の目を光らせるべきである。

バンコマイシン耐性のMRSAの出現については、過去における世界のバンコマイシンの使用実績からは、それほど迅速に進んでいるとは言い難い現状にある。ま

た、本邦における過去2回の耐性ブドウ球菌の爆発的な流行に鑑みれば、EMやKMあるいはGMなど狭領域抗菌薬に対するブドウ球菌の耐性獲得の速度は必ずしも早くない。しかしながら、バンコマイシンの作用機序の1つには細菌細胞膜合成過程におけるtransglycosylaseの基質と結合するということもある。β-ラクタム薬が多く使用されている本邦のような環境下におけるバンコマイシン耐性との関係も注目される場所である⁹⁷⁾。加えて、かりに、近い将来において再び腸内細菌叢を形成する細菌のほとんどを抑制するような広領域抗菌薬が広範に使用されることがあれば、バンコマイシン耐性のブドウ球菌が爆発的に流行する可能性を否定できない。

XV. バンコマイシン耐性腸球菌

バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)の出現については、食用のために集団飼育されている動物に投与されるアボパルシンの影響が論ぜられている⁹⁸⁾。

抗菌薬を投与されている動物由来の耐性菌がヒトの感染症と関係することが論ぜられたのは1965年、英国においてである⁹⁹⁾すなわち、phage型29の*Salmonella typhimurium*による腸管感染症に見られる多剤耐性菌がウシ由来菌であることが指摘されている。本邦においても1967年にブタ、ウシ、ヒツジおよびニワトリの糞便から分離される大腸菌に多剤耐性菌が多く、そのなかの20~90%の菌がR因子を保有していると報告¹⁰⁰⁾されているが、ヒトに対する付着性やヒトの腸管に寄生する大腸菌との間における薬剤耐性の伝達については論じられていない。また、本邦では魚類の飼育する際に飼料中に抗菌薬が混ざれていることはよく知られているが、それらの魚類を宿主とする細菌のヒトに対する付着性についても、たしかに調査成績は見あたらない。

一方、腸球菌については、1986年にVREによる院内感染が英国¹⁰¹⁾において報ぜられて以来、欧米諸国においてはVREによる院内感染例が多く報告されている。しかし、そのVREの由来については、欧米の間に異なる背景が認められる¹⁰²⁾。すなわち、ヨーロッパでは前述したように、その由来を動物の飼料に混ざられたアボパルシンに求めている。たしかに、アボパルシンの動物への投与を中止して、市販食肉や一般市民糞便からのVREの検出率を調べると如実に低下したという報告がある¹⁰³⁾。動物由来の腸球菌とヒト由来の腸球菌の間にはきわめて直線的な関係があるというべきであろう。

もっとも、このことはヨーロッパという古くからヒトと家畜が密接にかかわり合ってきた社会構図、あるいは食料の多くを乳製品や食肉に依存してきている生活体系とかかわり合いがあるのかもしれない。そのことはヨーロッパで分離されているヒト由来のVREの多くが他の抗菌薬にある程度の感受性を有していること、あるいはクローンとしても多様であること、また身近な動物から

分離された VRE と同じプロフィールを示している¹⁰²⁾と
いったことからもうなずける。

これに比して、米国由来の VRE はペニシリンのみならず、マクロライド系薬にもアミノグリコシド系薬にも高度耐性を示している¹⁰²⁾。また、遺伝子の変異についてもわずかな相違しか認められていない¹⁰²⁾。この背景には、米国においては VRE が検出されるような患者の多くには、まずペニシリンとゲンタマイシンの併用が施行されており、この併用によって十分な臨床反応が得られない際に、バンコマイシンが併用されていることと関連していると思われる。米国における病巣由来のゲンタマイシンに高度耐性を示す VRE の多くは、本邦でゲンタマイシンが頻回に使用されていた当時の MRSA と同様に 6'-AAC+2"-APH という bifunctional なアミノグリコシド修飾酵素を産生している¹⁰⁴⁾。さらには、最近においては英国においてもゲンタマイシン高度耐性の腸球菌から bifunctional なアミノグリコシド修飾酵素を産生する菌が検出されるに至っている¹⁰⁵⁾。もちろん、これらのアミノグリコシド修飾酵素を産生する遺伝子は伝達性あるプラスミド上にコードされているし、バンコマイシンの VanB の遺伝子ともリンクしているという報告もある¹⁰⁶⁾。

この事実からは、腸球菌はブドウ球菌に比し、バンコマイシンやアミノグリコシドに対しても容易に耐性となりやすいことも考えられる。本邦においては、VRE による感染症あるいは院内感染の事例は、まだ多くは報告されていない。また、食肉用動物由来の VRE の検出事例の報告も少ない段階にある。今後、本邦における VRE はヨーロッパ型の伝播様式を示すのか、米国型の院内感染の形式をとるのか、いずれにしても、これらの両面からの監視が必要であろう。

XVI. PRSP と BLNAR

世界では重視されているが、本邦では重視されていない薬剤耐性菌にペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP) と β -lactamase 非産生インフルエンザ菌 (BLNAR) がある。

PRSP による感染症が最初に報告されたのは、1967 年¹⁰⁷⁾のことである。当時の PRSP による感染症あるいは検出例に見られた特徴は、低 γ -グロブリン血症などの易感染性疾患を有するか、低開発国において感染防止の目的でペニシリンが使用されていた症例であることにある。その PRSP が世界的に問題となったのは 1977 年ごろ¹⁰⁸⁾である。それは、健常な小児においても化膿性髄膜炎あるいは敗血症として発症することが報告されたことにはじまる。そして、1979 年ころには米国をはじめ重症肺炎球菌感染症の発症率の高い南アフリカやスペインをはじめとするヨーロッパ諸国、あるいは南米諸国の間に国立機関を通じてのネットワークが生まれ、その疫学調査がほぼ 10 年間にわたって実行されている¹⁰⁹⁻¹¹⁴⁾。これらの詳細については割愛するが、その特

徴は国によって PRSP の薬剤耐性パターンには共通した部分もあるが、検出率についてはそれぞれの国の医療事情を強く反映している¹¹⁵⁾ということである。

一方、BLNAR についての最初の報告は 1992 年¹¹⁶⁾のことで、米国の NCCLS で注目しはじめたのは 1998 年¹¹⁷⁾のことである。また、その際の報告によれば、BLNAR のほとんどは型別不能菌で、小児の化膿性髄膜炎に多く見られる Type b インフルエンザ菌については BLNAR は見られないということであった。しかし、本邦においては 1998 年から 1999 年にかけて、少なくとも 3 例の Type b の BLNAR によるインフルエンザ菌性髄膜炎が見られている¹¹⁸⁾。いずれも NCCLS の推奨する cefotaxime と ampicillin の大量併用療法が施行されているが、病状は遷延あるいは再燃している。本邦における BLNAR の検出率は急速に高まりつつあり、全国的なサーベイランスによれば、小児の上気道感染症の上咽頭より分離される BLNAR は約 30% に達し、 β -lactamase 産生インフルエンザ菌の検出率 (約 10%) を凌駕するに至っている¹¹⁹⁾。

同様に小児の急性上気道感染症の上咽頭から検出される PRSP もまた検出される肺炎球菌 (検出率: 約 55%) の約 80% を占めるに至っている¹¹⁹⁾。本邦において PRSP や BLNAR による感染症に多くの関心が払われないのは、肺炎球菌やインフルエンザ菌による感染症は、もともと自然治癒傾向の強い小児の急性気道感染症に関与する菌であることに起因すると思われる。しかしながら、小児の上気道感染症や急性中耳炎においては、使用する抗菌薬に抵抗して遷延あるいは反復する症例も見られ、文字通り診療の第一線で発症初期の市中感染症と相対している開業レベルの耳鼻咽喉科医や小児科医を悩ませていることもたしかである¹²⁰⁾。

自然治癒傾向の強い肺炎球菌感染症やインフルエンザ菌感染症において、なぜ遷延・反復する症例が目立つようになったのかについては、世界の研究者の合意を得るに至っていない。しかし、これらの患児の IgG subclass に含まれる肺炎球菌あるいはインフルエンザ菌に対する特異的な抗体が相対的に低値であり、またこれらの患児の母親の母乳中にも同様な現象が見られるという報告もある¹²¹⁾。

これらの免疫機構との関係は明らかでないが、上気道感染症や中耳炎を惹起した小児の何例かが化膿性髄膜炎や肺炎から敗血症を惹起して死亡していることはたしかである。肺炎球菌に関する全国レベルでの研究会¹²²⁾によると、この 2~3 年間に肺炎球菌性髄膜炎の症例が 75 例寄せられている。そのうち、投与された抗菌薬や予後などについて把握できた 34 例について調べると、そのうちの 15 例が 2 歳未満の乳幼児であり、そのうちの 7 例は劇症型とでも言うべき経過を示し、入院して 2~3 日以内に死亡している。また、生存した 8 例のうち、5

例においてはなんらかの重篤な後遺症を残し、そのうちの2例は後に死亡している。上記34例中、米国でPRSPによる化膿性髄膜炎に対して推奨しているcefotaximeとampicillinの併用例で救命し得たのは1例のみで、その他の症例ではすべてカルバペネム系薬が使用されてはじめて救命し得ているのが現状である。

本邦における小児の細菌性髄膜炎の罹患率に関する統計は見あたらない。その理由は欧米に比して、小児の細菌性髄膜炎の発症例がきわめて少ないことに起因すると思われる¹²³⁻¹²⁵⁾ (Table 1)。しかし、小児科の感染症専門医がまとめた全国レベルでの細菌性髄膜炎の集計成績¹²⁶⁻¹²⁸⁾によると、小児の細菌性髄膜炎中に占めるインフルエンザ菌性髄膜炎と肺炎球菌性髄膜炎の比率は1977年ごろを境にして次第に増加し、1997年度では肺炎球菌性髄膜炎は約38%、インフルエンザ菌性髄膜炎は約40%となっている (Fig. 2)。

重視すべきことは、これらの耐性菌の耐性機構は従来からの耐性菌のそれとは異なっていることである。すなわち、これらの耐性菌はペニシリン結合蛋白 (PBP) のうち、主としてセフェム系薬が親和性を有するPBPが変異したことによって生じたものである¹²⁹⁻¹³¹⁾。また、これらの変異株に見られる特徴は対象となる抗菌薬に示す耐性度は軽度であるということである。つまり、これらの軽度耐性菌の多くは、投与された抗菌薬の組織内濃度がそれほど高くはならない鼻咽腔周辺に生息しており、その組織内濃度に耐え得る程度のわずかばかりの感受性値を変化させることによって選択された菌であるということである。その点、腸管や尿路のように高濃度の抗菌薬に曝される場所に生息する細菌が示す耐性機構とは対照的である。

β -ラクタム薬の評価は、グラム陰性桿菌については菌が産生する β -lactamaseに対する抵抗性が重要な要素となる。しかし、本質的に β -lactamaseを産生しないグラム陽性球菌、あるいはペニシリン分解型の β -lactamaseしか産生しない菌においては、 β -lactamaseに対する抵抗性によって β -ラクタム薬の抗菌活性を評価をすることができなくなっている。これらの菌が保有するPBPsに対して各 β -ラクタム薬がいかなる親和性を示すかということと、どのPBPが変異しているのかということの兼ね合いによって評価されるという新しい命題を投げかけている。これらの耐性菌による感染症の多くが小児であるだけに、毒性の少ないPRSPやBLNARに有効な抗菌薬を開発することが強く望まれる。

XVII. ニューキノロン系薬に対する耐性菌

今日、もっとも繁用されている抗菌薬の1つであるニューキノロン系薬についても触れておかなければならない。現在のニューキノロン系薬に対する耐性菌の比率は、前述した抗生物質感受性状況調査報告⁶⁰⁾によれば、薬剤によって多少の相違はあるものの、黄色ブドウ球菌で約60%、肺炎球菌で約10%、インフルエンザ菌では0%に近く、大腸菌や肺炎桿菌で約5%、Enterobacter属やCitrobacter属で約15%、緑膿菌で約40%前後にあると考えられる。

つまり、ニューキノロン系薬の大腸菌をはじめとする腸内細菌科に属する細菌に対する感受性には、これらの抗菌薬が開発された当初と大差は認められない。しかし、院内感染としてもっとも重要視されるブドウ球菌と緑膿菌に対しては、かなりの速度で耐性を獲得しつつあるということである。

Table 1. The estimated morbidity rate of pediatric purulent meningitis caused by *Haemophilus influenzae* and *Streptococcus pneumoniae*, birth to 4 years (per 100,000 population)

		Year				
		1987 (S. 62)	1988 (S. 63)	1989 (H. 1)	1990 (H. 2)	1991 (H. 3)
<i>Haemophilus influenzae</i> meningitis	U. S. A	39.9	25.9	32.1	11.1	9.4
	Japan	5.2	3.4	4.3	5.5	3.3
	ratio(USA Japan)	6.8	7.6	7.5	2.0	2.8
<i>Streptococcus pneumoniae</i> meningitis	U. S. A	16.8	14.5	7.9	15.1	11.5
	Japan	2.4	1.3	1.8	1.6	2.8
	ratio(USA Japan)	7.0	11.2	4.4	9.4	4.1

References 1) U. S. DHHS: Vital and Health Statistics. Detailed Diagnoses and Procedures, National Hospital Discharge Survey, '87, '88, '89, '90, '91.

2) Health and Medical Care Department, Ministry of Health and Welfare: Annual Report of Surveillance for Infectious Diseases, '87, '88, '89, '90, '91.

3) Statistics Bureau, Management and Coordination Agency: Japan Statistical Yearbook, '87, '88, '89, '90, '91.

USA: The surveillance was done at 500 hospitals selected from among approximately 6,000 Hospitals in the USA.

As for the USA, *Haemophilus influenzae* type b vaccine has been since from 1990.

Japan: About 500 hospitals participated in the surveillance, throughout the country.

At that time, the number of general hospitals in Japan was about 8,000 (total beds: about 1,200,000).

The actual morbidity number in Japan is presumed to be lower than the calculated value.

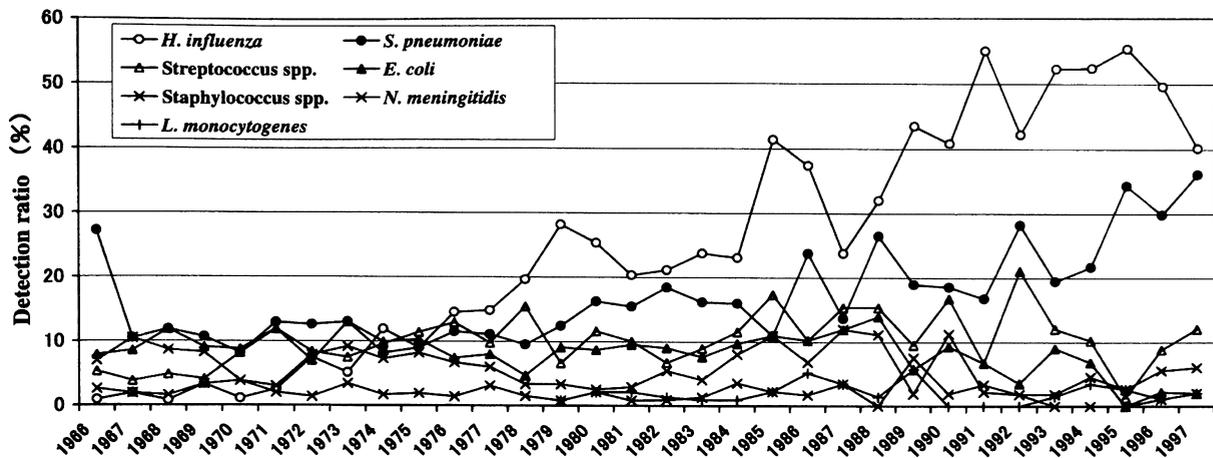


Fig. 2. Chronological changes in the etiologic agents of pediatric purulent meningitis.

Note: 1) *Streptococcus* spp. Includes β -hemolytic streptococcus, 2) *Staphylococcus* spp. Includes *S. epidermidis*

Reference: 1) Kobayashi Y: Jpn J Antibiotics (1979), 2) Fujii R, et al.: J J A Inf D (1986), 3) Iwata S: J Ped Inf & Immun (1998).

一方、市中感染症における耐性菌が注目される肺炎球菌とインフルエンザ菌に対する耐性率は高くない。PRSPやBLNARに対してニューキノロン系薬を使用すればよいという説も成り立つが、ニューキノロン系薬で小児への適応が認められている薬剤はきわめて限られている。さらに肺炎球菌においては一般にニューキノロン系薬に対するMICはインフルエンザ菌に比して良好でなく、ニューキノロン系薬が投与された際に示される血中濃度とほぼ同じレベルにあるものが多く、臨床反応に乏しいのが現状である。

ニューキノロン系薬の開発当時、本薬はMRSAにも有効(?)と期待された時期もある。しかし、ニューキノロン系薬に耐性を示すMRSAはニューキノロン系薬市販後にすぐ出現している。その耐性機構は試験管内実験において3~5代継代培養で得られる耐性菌と同じ機構を示し、容易に耐性となる^{132,133)}ことから期待は薄れた。ニューキノロン系薬の耐性機構には、標的酵素であるDNAジャイレースあるいはトポイソメラーゼIVをコードする遺伝子の変異と菌の外膜透過性にかかわる遺伝子の変異にもとづくものが知られている^{134~136)}が、それぞれの遺伝子単独の変異では高度耐性とはならないが、この両者に変異が認められると高度耐性を示すのが特徴である。

それでも、ニューキノロン系薬は器質的疾患を有するいわゆる「慢性気道感染症」や「複雑性尿路感染症」の現状においてもっとも有用性の高い抗菌薬である。いつまで効果が続くのか、緑膿菌にニューキノロン耐性菌が増えつつあるという現実との対比において今後とも監視していく必要がある。

XVIII. マクロライド系薬に見られる新作用と耐性菌

上述したように、緑膿菌が多く関係する難治の慢性気道感染症において、ニューキノロンがはたした役割は大

きい。しかし、慢性気道感染症において、緑膿菌の影響を著明に軽減したもう1つの抗菌薬があることを見逃すわけにはいかない。それはマクロライド系抗菌薬である。現在、14員環・15員環マクロライド系薬は、びまん性汎細気管支炎をはじめ、多くの器質的障害を有する呼吸器疾患のみならず、慢性副鼻腔炎などにおいても広範に使用されている。この際のマクロライド系薬の作用は抗菌作用そのものではなく、14員環・15員環マクロライド系薬の側鎖に結合する特異的な糖がバイオフィルム形成の基質となるalginate産生の抑制、あるいはalginateを介しての過剰な抗原抗体反応の抑制にあることが知られている^{137,138)}。

その反面、これらのマクロライド系薬が有する抗菌活性の対象となるグラム陽性球菌に対する耐性菌の出現が気になるところである。14員環・15員環マクロライド系薬は黄色ブドウ球菌に対して約60%の耐性率を示すに至っている⁶⁰⁾。それに比してA群溶連菌の耐性率は現状では10%前後と低い⁶⁰⁾が、肺炎球菌に対する耐性率は約70%ときわめて高い⁶⁰⁾。もはや、14員環・15員環マクロライド系薬は肺炎球菌に対する抗菌活性を失っているといってよいであろう。しかし、16員環マクロライド系薬は肺炎球菌に対して約60%の菌が感受性を示している¹³⁹⁾。

肺炎球菌のマクロライド耐性には23SrRNAの不活化に関与する*ermAM*遺伝子と薬物の菌体外排出機構に関与する*mefE*遺伝子の2つが知られている^{140,142)}。14員環・15員環マクロライド系薬は*ermAM*遺伝子を有する菌株に対しては高度耐性を示すが、*mefE*遺伝子のみを有する菌株に対しては中等度の耐性を示す。これに対し、16員環マクロライド系薬は*ermAM*遺伝子を有する菌株に対しては中等度から高度の耐性を示すが、*mefE*遺伝子のみを有する菌株に対しては感性菌と同様

な感受性を示す。

14 員環・15 員環マクロライド系薬は本来の主要標的であったブドウ球菌や肺炎球菌に対する抗菌薬としての価値は失っていると評価すべきであろう。その代わりに緑膿菌によるバイオフィーム形成を阻止するという新たな作用機序を有する薬剤として評価すべきである。このことは、今後ますます増加してくる器質的疾患を有する患者に見られるバイオフィーム形成を伴う感染症に対する治療薬に重要な示唆を与えるものである。加えて、マイコプラズマやクラミジアに対する抗菌活性は失っていないという複雑な要素を有する抗菌薬ということになる。

マクロライド系薬のもう 1 つの特徴に細胞内への薬物移行性が良好であるということがある。このことから一部のマクロライド系薬は非定型好酸菌、ことに *Mycobacterium avium-intracellulare complex* (MAC) 感染症に使用されている。とりわけ HIV 感染症においては全身性の MAC 感染症によって死亡する例が多く見られることから、CD 4 が 50 以下に低下した際にはクラリスロマイシンを含む 2~3 剤の抗 MAC 薬剤が発症防止の目的で使用されるべきであるとされている¹⁴²⁾。マクロライド薬の投与期間が長期間にわたることから、当然耐性菌の出現が危ぶまれる。最近、クラリスロマイシンと偽薬の比較試験において、投薬開始後、199 日目に偽薬投与群で MAC による菌血症が見られたが、クラリスロマイシン投与群では 217 日目にクラリスロマイシン感性菌による MAC の菌血症が見られた。さらには 385 日目にクラリスロマイシン耐性の MAC 感染症が見られたという報告がある¹⁴³⁾。そしてクラリスロマイシン耐性の MAC が分離された AIDS 患者の大部分が CD 4 リンパ球数が 20/μL 以下であり、一方、CD 4 リンパ球数が 20/μL 以下である AIDS 患者から分離されるクラリスロマイシン感性の MAC は 25% にしか過ぎないということである。このようなことから、抗 MAC 薬剤を HIV 感染症の患者にいつの時点から投与すべきであるかということが問題視されているが、現状では CD 4 が 50 以下に低下した際には抗 MAC 薬剤の併用が行われているのが実状である。

XIX. リファンピシンの有用性と耐性化の動向

前述の MAC 感染症に対する併用薬剤の 1 つとして、リファンピシンが用いられている。リファンピシンは開発当初より、結核菌のみならず、一般の細菌に対する感受性もまたきわめて優れた薬剤として注目された抗菌薬である。しかし、試験管内耐性獲得試験と同様に、臨床においても治験の段階で容易に耐性菌が生じたこと^{144,145)}から、多くの国においては一般感染症への適応が認められていない。しかしながら、米国においては抗菌薬の使用にもかかわらず除菌不能な type b のインフルエンザ菌による化膿性髄膜炎を含む感染症に罹患した

小児に対しては、再燃防止の目的で 2 ないし 4 日間の期間でリファンピシンを投与し、type b のインフルエンザ菌を除菌させることを薦めている¹⁴⁶⁾。このことから、Hib ワクチンの投与が可能になるまでの期間、低年齢層（主として 2 歳未満）の幼児が収容されている託児所などの多くにおいては、type b インフルエンザ菌に起因する感染症発症防止の目的で、リファンピシンが予防的に投与されるに至っている^{147,148)}。そして、その有用性をたしかめるための疫学調査も多く行われているが、その多くは有用であったとする報告である^{149~152)}。しかしながら、不思議なことに、それらの報告のなかにリファンピシン耐性のインフルエンザ菌出現の有無に関する報告は少ない¹⁵³⁾。強いてリファンピシン耐性インフルエンザ菌に対する出現頻度を求めるなら、リファンピシンによる予防投与を行っている米国と同様にして行っているカナダにおいてリファンピシン耐性のインフルエンザ菌の出現率は 1% 未満¹⁵⁴⁾であるとする報告がある。

さらに、欧米においては MRSA による感染性心内膜炎において、難治の際にバンコマイシンとリファンピシンの併用、あるいはニューキノロン薬との併用が行われている^{154,156)}。このことから、肺炎球菌による遷延する感染症においてもリファンピシンが併用されるに至っている^{157,158)}。

この際重要なことは、リファンピシンを使用する際には、耐性発現防止の意味からも、他の抗菌薬との併用は必須であるが、併用される抗菌薬が目的とする病原細菌に耐性を示す際には、リファンピシンにも容易に耐性を獲得する可能性が生ずることである。一般細菌の耐性化に伴い、難治となる感染症にリファンピシンが投与される機会は、今後ますます増加してくると思われる。リファンピシン耐性菌に対する監視も今後は重要な問題となってくる。

XX. アミノグリコシド系薬に対する耐性菌

前述したごとく、欧米においては MRSA による感染性心内膜炎にはバンコマイシンとリファンピシンの併用が行われている^{155,156)}。その一方で、腸球菌による感染性心内膜炎の多くには、ペニシリンとゲンタマイシンの併用が第一選択薬として使用されている¹⁵⁹⁾。その結果、感染性心内膜炎から検出される VRE の多くが GM に 800 μg/mL 以上の高度耐性を示すに至っている¹⁶⁰⁾。これら GM 高度耐性の腸球菌の多くは、本邦の MRSA と同様に 6'-AAC+2"-APH という bifunctional なアミノグリコシド修飾酵素を産生する¹⁶¹⁾。その結果、本邦の arbekacin に対する MIC は 12.5 μg/mL 程度と GM のそれよりはるかに優れた感受性を示している¹⁶²⁾。今後の開発状況によっては、米国においては arbekacin が GM になって VRE に対する抗菌薬として登場する可能性は否定できない。Arbekacin に耐性を示す MRSA

は本邦ではまだ7%前後であるが、米国で *arbekacin* が使用されるようになった際に生じてくる耐性菌の動向が気になるところである。*Arbekacin* については、今後 MRSA のみならず腸球菌に対する耐性菌出現の状況を監視する必要がある。

XXI. 多剤耐性結核菌

米国では HIV 感染症に関連して多剤耐性結核菌が問題になっている¹⁶³⁻¹⁶⁶。本邦においても結核菌の院内あるいは集団感染の事例が新聞紙上に報ぜられている。しかし、本邦における結核菌感染の事情と米国における多剤耐性結核菌流行の社会的背景にはかなりの相違が見られる。たとえば、米国においては低開発国からの移民の流入、犯罪者収容施設内の過密化、麻薬常習者や AIDS 患者の急増などの複雑な社会的要因が内蔵されている。一方、本邦におけるそれと共通している部分があることも心しなければならない。それは、結核患者の発生率の減少と共に、結核菌感染に対する防備の姿勢が医療関係者のみならず一般市民にも薄らいできていること、あるいは抗結核薬の進歩に伴って軽症患者あるいは結核初感染者に対する抗結核薬の投与についての管理が十分でないことなどが挙げられる。

結核に対して抗結核薬を単剤で投与すると、耐性菌が生じやすいことは昔からよく知られている。しかし、現実にはツベルクリン反応陽転者あるいは活動性結核患者と接触のあった者に対して *isoniazid* (INH) 単剤での予防的投与が行われている^{166,167}。つまり、過去 20 年間にわたって結核の発症予防に INH 単剤の予防的投与が役立つとされてきた定説が崩れようとしているところに、今後の結核対策に対する深刻な問題が提起されている。

結核菌の感染を受けた場合、使用している抗結核薬に耐性を示すか否かを知るには長期間を必要とする。その間にいかなる抗結核薬を投与するかということが大問題なのである。INH 耐性の結核菌の検出率は東南アジアや韓国において高いといわれている¹⁶⁸。米国においては人工密集都市を抱える州において INH のみならず *rifampicin* (RFP) に対する耐性率が高い^{168,169}。したがって、同国では INH 耐性結核菌による罹患率の高い地域においては、発症予防に INH と RFP の併用による 2 週ごとの 9 か月間投与法、あるいは前 2 者に *pyrazinamide* (PZA) を加えた 3 者併用による 2 か月間程度の短期療法の後に INH と RFP の 2 者併用による 4 か月療法を推奨している。そして、当初より INH 耐性が疑われる場合には *ethambutol* (ETB) を含めた 4 者併用が望ましい、あるいは RFP にも耐性と考えられる際には PZA と ETB の併用による 6 か月間の投与の後に PZA とニューキノロン系薬の *ciprofloxacin* との併用が望ましいとなっている^{170,171}が、多岐にわたり過ぎてそれがたしかな予防法として確立しているとは思えない。

繰り返すことだが、結核予防法の原点を見失ってしまったことによる社会におよぼすことの重大さと共に、治療上の混乱をも含めて、結核のような疾患に抗菌薬を感染症発症の予防に使用することには限度があることを、この際厳粛に受け止めるべきであろう。

XXII. 真菌感染症

免疫不全状態にある患者において発症しやすい疾患に真菌感染症がある。欧米においては、臨床で分離される酵母様真菌中に占める *Candida albicans* の比率が年々低下するのみならず、azole 系抗真菌薬に耐性を示す *Candida albicans* の占める比率が増え、それに変わってその他の酵母様真菌の検出率が上回ってきていることが報告されている¹⁷²⁻¹⁷⁵。本邦においても、最近それに似た全国的な疫学調査が見られている¹⁷⁶。しかし、その調査は酵母様真菌検出の動向について行ったもので、酵母様真菌やアスペルギルスに対する抗真菌薬の感受性の動向については調べていない。一般に現在市販されている抗真菌薬の多くは軟膏などの特殊な薬剤を除けば、*Candida albicans* に優れた感受性を示すが、その他の酵母様真菌に対する感受性は鈍い。おそらく、このような抗真菌薬の感受性の相違が *Candida albicans* の検出比率の低下を反映しているものと思われる。

広域抗菌薬の長期使用に伴う菌交代現象としての酵母様真菌の腸管内異常増殖、血管内カテーテル留置例に見られる真菌性菌血症などについては、今後よりきめ細かな抗菌薬療法のマニュアルを作ることによって対応する必要がある。しかしながら、細胞性免疫の低下した患者における真菌感染症を防止することは不可能に近い。真菌感染症は、今後免疫機能を低下した状態に置いて行う高度医療において、避けて通ることのできない疾患である。*Candida albicans* 以外の酵母様真菌に有効な抗真菌薬の開発も含めた真菌症に対する対策を考えることもまた急務である。

XXIII. HIV 感染症

HIV 感染症は、その進行過程において潜伏状態にあるさまざまなウイルス感染が顕症化するのみならず、原虫や真菌あるいは細胞性免疫と関係を有するさまざまな細菌による感染症を惹起する。そのなかで薬剤耐性が絡む細菌や真菌に関しては、上述した結核や非定型抗酸菌あるいは真菌などが問題となる¹⁷⁷が、その他に HIV そのものが抗 HIV 薬に容易に耐性を獲得することも重大な問題¹⁷⁸⁻¹⁸⁰である。

抗 HIV 薬以外の抗ウイルス薬については、現状では市販されているものが少なく、それらの抗ウイルス薬に耐性を示す症例が増えてきているという報告には接していない。しかし、HIV と同様に変異の生じやすいインフルエンザ・ウイルスに有効な薬剤が開発された際には、やはり年次の耐性率が問題となるであろう。

現在、HIV 感染の治療には、耐性防止の上からも逆

転写酵素阻害剤とプロテアーゼ阻害剤の併用が行われる^{181,182)}。たしかにこれらの薬剤の併用により、著明な延命効果が得られている。しかしながら、既存の抗 HIV 薬に次々と耐性を示す HIV も認められており、抗 HIV 薬 2 剤の併用あるいは 3 剤の併用でも効果が期待できない患者が現れはじめていることも事実である¹⁷⁸⁻¹⁸⁰⁾。このような患者においては、併用することによって抗 HIV 薬の耐性化を防止するという大義名分すら失われている。このままでは、遠からず使用すべき抗 HIV 薬のすべてが耐性となる時期が到来するであろうと思われる。延命効果が再び短縮する可能性すらあり得る。

作用機序の異なる新たな抗ウイルス薬の開発が望まれるが、インフルエンザ・ウイルス同様、変異した HIV にも対応できる共通抗原によるワクチンの開発がもっとも望まれるところである。

XXIV. マラリアについて

薬剤耐性に関連して、世界的に問題となっている感染症にマラリアがある。そして、もっとも注目しなければならないのは、薬剤耐性マラリアの世界的な拡散に伴って、マラリア流行の実態はむしろ悪化の傾向にあるといってもよいことであろう。その理由には DDT に耐性となった媒介ハマダラ蚊が出現してきたこと^{183,184)}や、環境に対する汚染などが絡んでの DDT 散布の中止¹⁸⁵⁾、熱帯熱マラリア原虫のクロロキン耐性化^{186,187)}あるいはその拡散^{188,189)}といった問題がある。その他に、地球の温暖化と共に、その発症北限が次第に北上してきていることも問題である。さらにはキニーネのみならず再発防止の根治療法剤としてのプリマキンに低感受性を示す休眠原虫が東南アジア^{189,191)}において見られてきていることも問題である。

マラリア治療の原則は薬物療法に頼らざるを得ない現状にあるが、クロロキンに変わって新たに登場してきた急性期発熱抑制剤としてのその他の抗マラリア剤もまた耐性化しつつあるという報告も多く、深刻な事態に立ち至ったと言わざるを得ない。抜本的な解決策としては、熱帯・亜熱帯地方の環境整備という基本的な問題を含んでいる。

XXV. 薬剤耐性機構について

それぞれの微生物が示す薬剤耐性化については、それぞれの項で述べてきたが、薬剤耐性に関連してもっとも重要なことは、いかなる抗菌薬を使用しても菌は絶滅することなく、今日まで生き延びてきているということである。しかも、それは形態こそ変えていないが、質的には大きな変化を遂げている。ある意味では、薬剤耐性とは、それぞれの微生物が生息する環境に侵襲してくる抗菌薬に適合するための進化の姿であるともいえる。

一方、それらの微生物が示す薬剤耐性の度合いには、それらの微生物が棲息する環境によっても大きな差が見られる。一般に腸管に棲息する大腸菌をはじめとするグ

ラム陰性桿菌はさまざまな薬剤に対して高度耐性を示す。それに比して、鼻咽腔に棲息する肺炎球菌やインフルエンザ菌が示す薬剤耐性の度合いは低い。つまり、生体内に寄生する細菌は、一般には寄生する生体部位に到達する抗菌薬濃度に見合うだけの効率的な耐性機構を有しているということである。

その他に、抗菌薬開発当初から、本質的に耐性といわれている菌もある。腸管に寄生する腸球菌や嫌気性菌群、あるいは酵母様真菌などがそれである。その他に、ヒトに密接に関係するブドウ球菌や緑膿菌、あるいは *Serratia* などの環境由来菌もこれに該当する。これらの環境由来菌は、器質的障害を有するヒトに付着し、時にバイオフィーム形成や菌交代症として大きな障害を与える。

さらに、これらの本質的に耐性を有する細菌は、時に有効な抗菌薬が開発されても、時を経ずして耐性となる特徴を有する。しかし、これらの細菌がなぜ、容易に耐性を示すに至るのか、あるいは本質的に耐性とはいかなる機能に由来するのか、それは必ずしも十分に解明されていない。

今日、抗菌薬の耐性機構に関しては、多くの薬剤において分子レベルでの解明が行われている。少なくとも、新しく出現した耐性菌の解明については、単に出現状況を示すのみならず、薬剤耐性を支配する遺伝子を探求し、その遺伝子を感性菌に組み込むことによって薬剤耐性が発現されるという、いわば Koch の 3 原則とでもいうべき process が要求される。

抗菌薬の耐性のメカニズムについては、大きくは以下の 4 つに分けて考察することができる。

第 1 は、細菌の細胞内部に浸透してくる抗菌薬を不活化させる機能である。 β -ラクタマーゼ⁶⁶⁻⁶⁸⁾やアミノグリコシド修飾酵素^{192,193)}あるいはマクロライド系薬に対する 23 SrRNA メチレーション¹⁹⁴⁾などがこれに該当する。前者は分解酵素であり、後の 2 者は修飾酵素である。また、これらは浸透してくる薬物濃度に依存して機能を発揮する場合(誘導酵素)と、恒常的に機能する場合(構成酵素)がある。浸透してくる薬剤が高濃度である腸管に棲息する細菌の多くは、これらの不活化酵素を誘導的から構成的に変異させることによって、より高度な耐性菌として生存している。

また、浸透してくる薬剤に合わせて、器質特異性を示す⁶⁶⁻⁶⁸⁾。そのことが、それぞれの国の抗菌薬使用状況を反映して、各国の薬剤耐性菌を同一レベルで論ずることの困難さを物語っている。また、薬剤耐性の多くには、伝達性プラスミドが関与していることも特徴である。すなわち、これらの薬剤耐性は、条件さえ整えば、いつでも菌種を越えて他の菌に薬剤耐性を伝達することができることをわれわれが認識することが重要である。

一方、主として鼻咽腔に棲息するインフルエンザ菌に

もβ-ラクタマーゼを産生する菌がある¹⁹⁵⁾。しかし、その酵素はペニシリン分解型で、しかも誘導型であり、β-ラクタム薬に必ずしも高度耐性を示すとは限らないということもある。淋菌などもこれに類する。

第2番目には、抗菌薬が作用標的としている細菌内の機能蛋白を変異させることによって機能する耐性がある。ペニシリン結合蛋白(PBP)の変異によって生ずるβ-ラクタム薬耐性¹²⁹⁻¹³¹⁾、DNA ジャイレースあるいはトポイソメラーゼIV変異によって生ずるキノロン耐性¹³⁴⁻¹³⁶⁾などがそれである。これらの変異株の特徴は、耐性を示すとしても、単独の変異のみでは高度耐性とならないことである。呼吸器由来の肺炎球菌におけるPRSPやインフルエンザ菌におけるBLNARがこれに該当する。また、キノロン薬に高度耐性を示す腸管由来の大腸菌などは、次に述べる排出にもとづく耐性機構と複合することによって高度耐性を示すことになる。

第3番目、細菌内に浸透してくる抗菌薬を菌体外部に排出することによって耐性を示す機構である。この機構はキノロン系薬に高度耐性を示す緑膿菌や大腸菌あるいはブドウ球菌などの多剤耐性菌において、よく認められる¹³⁶⁾。一方、肺炎球菌にも、この排出機構を発現することによってマクロライド系薬に中等度の耐性を示す菌が存在する¹³⁶⁾。この耐性機構は単独のみでは高度耐性とならないが、他の耐性機構と複合すると、より高度な耐性を示す特徴を有する。

一方、このような排出機構は、細菌のみならず、あらゆる生物の細胞に本質的に備わっているとも考えられる。要は、その機構が発現される引き金となる薬物に特異性があるし、菌種によっても特異性があると解釈すべきであろう。また、本質的に抗菌薬に耐性を示す細菌においては、常時このような排出機構が働いているとも考えられる。しかし、そのことはつまびらかではない。

第4番目には、細菌外膜の薬物透過性を減ずることによって耐性を発現する機構がある。緑膿菌のポーリンD₂欠損株¹⁹⁷⁾などがこれに該当するが、このような機能は細胞外膜を有するグラム陰性桿菌であれば、状況によってはどの菌でも発現できる可能性が示唆される。

いずれにしても、薬剤耐性菌の出現とは、抗菌薬の淘汰圧の元での必然的な微生物進化の道であると言わねばならない。また、このことから、世にいう細菌の薬剤耐性化防止とは、抗菌薬が存在する限り、言うはやすいことであるが、行うべくして行いにくいことである。もし、われわれにできることがあるとすれば、抗菌薬耐性化への速度をいかにして減速させるかということ、あるいは院内交叉感染をも含めて、ヒトに自然に備わっている免疫をはじめとする感染防御機能を退化させることなく、いかに賦活化して耐性菌による感染症を大過なく過ごさせることができるかということであろう。

XXVI. 米国における耐性菌と耐性菌による感染症

個々の薬剤における耐性菌、あるいはそれに由来する感染症について、過去から現在に至る間に社会問題となった事項を述べてきた。これらの社会問題となった耐性菌が、総括として現在の医療にいかなる問題を与えているかということも述べなければならない。

しかし、本邦には、個々の医療機関において耐性菌の出現状況を追跡した成績は数え切れないほどあるが、それによって発症した症例について、系統的に調べた成績はきわめて少ない。また、発症例についての診断基準に統一性が乏しく、同列に論ずることができない。

そのため、ここでは米国のCenters for Disease Control and Prevention (CDC)が行っているNational Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) Systemによる院内感染と関連した薬剤耐性菌の動向を紹介¹⁹⁸⁾しておきたい。NNISでは院内感染に関連して、統一したチェックリストを設けてある。ここに紹介するデータは、1989年1月から1998年6月までの期間において米国各地のICUに収容された患者において院内感染として関連あると判定された235,758例についての成績である。

Fig. 3に示すごとく、明らかに急増の傾向にあるのは、バンコマイシン耐性の腸球菌、第3世代セフェム系薬耐性の肺炎桿菌およびニューキノロン系薬耐性の緑膿菌である。微増の傾向にあるのはMRSAとメチシリン耐性表皮ブドウ球菌である。それに比して第3世代セフェム系薬耐性のエンテロバクテラ属には著明な変動はなく、イミペネムに耐性の緑膿菌には、年次の変動はあるが、現状ではほぼ一定の傾向を見せているというべきであろう。興味あるのは第3世代セフェム系薬耐性の緑膿菌が減少傾向を見せていることである。しかし、なぜ減少傾向にあるかについては言及していない。

本邦においては、院内感染となるとマスコミを挙げての大騒ぎとなるが、院内感染の定義に従えば、入院治療の目的としていた疾患以外の感染症に入院中に罹患すれば、すべて院内感染である。多くの器質的疾患を有している患者においては、院内感染としてもっとも目の敵にされている緑膿菌やMRSAに代表される多剤耐性菌は、すでに器質的障害部位や腸管内に定着している場合が多く、そのような患者に抗菌薬を使用すればそれに伴う菌交代現象、さらには内因性感染が生じたとしてもいっこうに不思議ではない。それを防止するために抗菌薬をいかにコントロールして使用するかということが問題なのであって、その意味では抗菌薬の使用に伴って検出される薬剤耐性菌について、もう少し冷静な科学的な目で見ることが必要である。

ここに紹介した論文においては、対照としてICU以外の一般病棟における薬剤耐性菌との比較もしてある。また、使用抗菌薬の実態をも記述してある。加えて、院

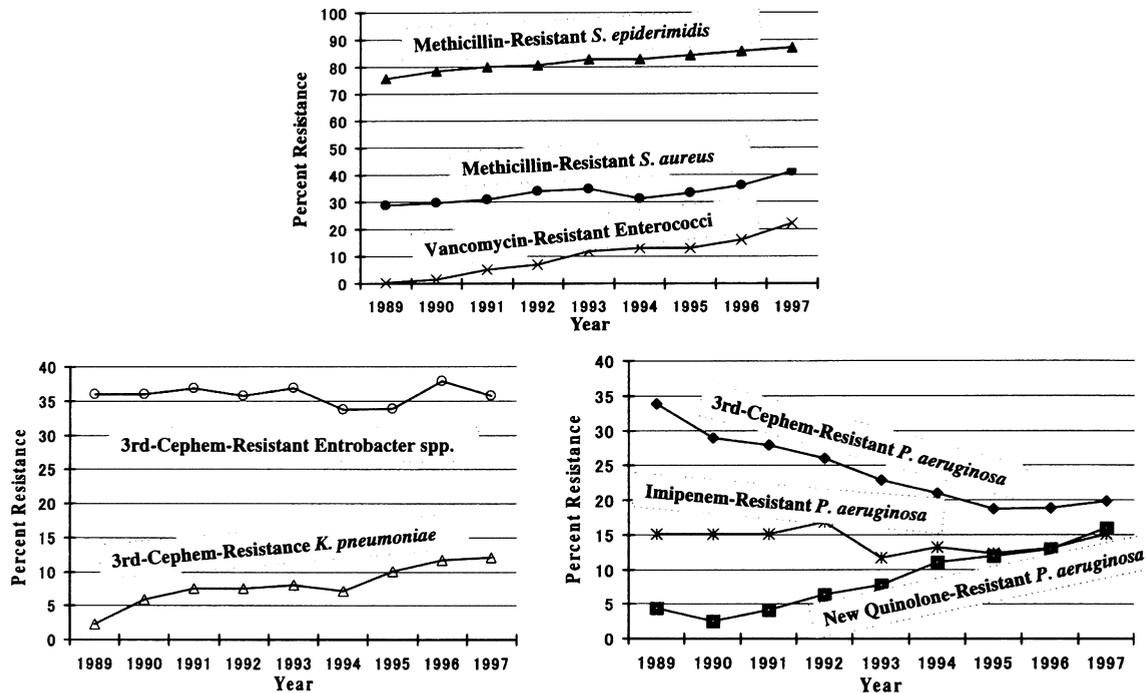


Fig. 3. Proportion of isolates associated with a nosocomial infection among ICU patients, from the investigation of NNIS CDC.

Reference Fridkin S K, et al.: Clinics in Chest Medicine (1999).

内感染の防止対策として、手洗いから手袋、ガウン、マスク、患者の隔離や追跡調査あるいは病院内通路まで、これらの実態調査から得られた教訓を改めて記述してある。詳しくは原著を参照されたい。

ここで、もっとも重要なことは、本邦においても、このような全国組織のサーベイランスがぜひとも必要であるということである。そして得られた情報を医療関係者のみならず、広く多くの人々にも知ってもらい、なおかつ理解していただくことがきわめて大切である。それは国のみが行うことのできる一大事業であることを強調しておきたい。

XXVII. 薬剤耐性菌に対する将来への展望

以上、薬剤耐性菌の出現とそれらの耐性菌による感染症との関係を、時代の変化と共に、時に欧米の実情と対比しながら述べてきた。つまるところ、いかに優れた抗菌薬を開発しても、抗菌薬に依存するのみでは感染症を制御することはできないということである。薬剤耐性菌には総じて次のような特徴が見られる

- 1) 抗菌薬に対して耐性を獲得しやすい菌と、そうでない菌がある
- 2) 感染性、定着性が大きで、増殖力もまた旺盛な菌がある
- 3) 病原性はそれほど強くないが、感染を受けた宿主が、その菌に対して強い免疫力を持ち難い菌があるということである。このような薬剤耐性菌による感染症を制御するには、以下のことが必要と考えられる。

1) 感染性、定着性と共に増殖力も旺盛な細菌に対しては、これらの細菌が少なくともヒトの生体内で菌交代現象として選択され、異常に増殖してくるような抗菌薬の投与法は避けるべきである。

MRSA、緑膿菌あるいは腸球菌や真菌などがこれに該当する。抗菌薬の適性な投与法に対する指針が必要であるが、指針を作るだけでは不十分で、院内感染対策委員会あるいは infection control doctor (ICD) や infection control nurse (ICN) を含む infection control team (ICT) による積極的な助言が必要である。

2) しかし、いかに適性に抗菌薬を使用したとしても、長寿化社会の到来と共に器質的疾患を有する患者が今後とも増加してくることは確実である。また、骨髄移植や臓器移植など、患者を免疫不全状態において行う高度医療がますます進展していくことも確実である。そのなかであって、上述したような細菌の患者への感染・定着は避け得べくもないことである。

この際、重要なことは、これらの細菌の病原性は必ずしも強くない。そして、たとえ増殖してきたとしても通常は colonization としての意味を持つ程度にしか過ぎない。しかし、colonization といっても、宿主側に加えられる条件によってはいつでも発症する性質を持っている。宿主がいかなる条件下に置かれれば発症するかという状況、また発症の際にはいかなる症状・検査から判断すればよいかという明瞭な指針を提示することが必要であろう。

このような指針を出す意味は、これからの器質的疾患を持った患者の医療、あるいは免疫不全状態において行う高度医療においては、いかなる対策を立てても、院内感染は必ずつきまとうからである。そのことを医療従事者にも一般市民にも十分に理解してもらうことが、今後の医療の在り方の原則である。

また、このような際、単なる除菌の目的で抗菌薬を投与することは、患者の状態をより複雑化させるだけであることをもよく理解すべきである。

問題は、上述したことを見きわめるための指標を作成しても、それだけでは臨床の現場では不十分であるということである。前述したごとく ICT の設置と、それによる積極的な助言が是非とも必要である。

3) また、これらの耐性菌は終末期の患者の血液から検出される場合も多い。その際、検出された菌を起炎菌と言うべきか否かについては議論の多いところである。

しかし、それらの細菌がいかなる薬剤に耐性を示していたかということは、是非とも集積していく必要がある。それは治療上からも大切であるし、すでに多くの抗菌薬が投与されている際には、いかなる細菌が終末期の患者の生体内に生息していたかを知る術としても重要である。

4) 耐性菌が生じているとしても、ワクチンあるいはトキシソイドなどによる感染防御が可能な感染症においては、その新たな開発が急務である。また、それを実行に移すための予防医学の普及が大切である。

市中感染症における PRSP や BLNAR あるいは HIV などがこれに該当する。過去におけるジフテリアや百日咳がよい例である。結核もまた、この範疇に入る。結核予防法の原点に戻るべきであろう。ただし、より効果の確実な BCG の接種方法を考えるべきである。また、その免疫抗体が持続する方法も再検討すべきであろう。

肺炎球菌については現在でもワクチンがないわけではない。しかし、このワクチンは含有する莢膜多糖体以外の肺炎球菌に対する予防効果はない。ワクチンに含有される莢膜多糖体と同じ莢膜多糖体を有する肺炎球菌に感染した際の白血球への貪食を容易にするだけのものと解される。また、それなりの副作用が認められ、持続効果も定かでない。肺炎球菌に共通する発症因子を探索し、その発症因子を鼻腔粘膜に擦りこんでいくようなワクチンの開発が望ましい。

インフルエンザ菌についても同様である。米国においては Hib ワクチンの臨床への応用と共に小児のインフルエンザ菌性髄膜炎の発症率は有意に低下した。しかし、このワクチンは type b 以外のインフルエンザ菌に対する効力を有していない。これも肺炎球菌と同様にインフルエンザ菌共通の発症因子を探索し、鼻腔粘膜に接種するなどの方法を確立する必要がある。

人食いバクテリアあるいはマクロライド耐性菌として周期的に発生してくる A 群溶連菌感染症についても同様である。米国においては M 蛋白の共通抗原部分をコードする遺伝子を探索し、その生成蛋白を抗原とするワクチンの開発が進んでいる。本邦もこれに見習うべきである。

HIV については、すでに CD4 リンパ球への接着そのものを阻止することを目的とした研究が進められているので、ここでは言及しない。

5) ワクチンやトキシソイドの接種による発症防止が困難な感染症については、環境の整備を第1条件として考える必要がある。

人畜共通の感染症としての VRE やサルモネラあるいは病原大腸菌 O-157 など、またマラリアなどがこれに該当する。過去における赤痢やポリオに対する防疫体制などがよい参考になる。

この際の環境整備とは地球規模からはじまって、上水、下水、住宅や病室などといった衛生環境に関するハードな面と、医療従事者や一般市民をも対象とした衛生思想の教育とその保持というソフトの面がある。その意味では MRSA などにもこれに該当するし、ワクチンやトキシソイドによる予防効果が可能な疾患においても、ハードの面とソフトの面が必要である。

地球規模の問題は国際間の協調が必要なことからここで論ずることは差し控えるが、すでに論じてきたごとく、抗菌薬の使用はヒトにおける感染症の治癒率を高めたのみならず、臨床経過を短縮し、さらには発症率をも減少させることに繋がりを見せた。しかし、やがては耐性菌を生じて結局は発症率そのものを抑制するには至らなかったというべきであろう。そして、その間にヒトの心の中に生じた感染症に対する警戒心の欠如は、今後ますます複雑化してくる感染症の発症あるいは治療の上に大きな負債を与えたというべきであろう。

このことを念頭に置けば、食料用動物の飼育に抗菌薬を与えることの是非は論ずるまでもない。しかし、飼育動物に抗菌薬を与えることが、感染予防のみならず、発育促進に役立つことは衆目の認めるところである。ヒトの蛋白資源確保のためには、必要な方法であることも理解できる。また、そのためにはヒトに用いられないことのない、作用機序の異なる抗菌薬を動物に投与することが原則であるという説も成り立つが、限られた抗菌薬の中では望むべくもないことである。一方、ヒトの投与されない抗菌薬を動物に投与したとしても、動物において生じたその耐性菌がヒトに感染しないという保証はない。

やはり、飼育動物においても、感染症予防の原則は抗菌薬の投与ではなくて、ワクチンやトキシソイドの使用であるという原点に戻るべきである。それが、いらざる耐性菌を生じさせない重要な要素である。すでに、動物用のワクチンについては、かなりのものが市販されてい

る。しかし、それだけでは集団で飼育される動物が罹患する感染症を完全に網羅するに至っていないこともたしかである。動物においても、より副作用の少ない、そしてより効果の確実なワクチンこそ、もっとも精力的に開発すべきである。

6) 薬剤耐性菌による感染症対策について、主として感染防御の面から述べてきたが、このような対策をいかに厳重に講じたとしても、新たな耐性菌の出現は防ぎようもないことの理由についても述べた。

当面の耐性菌に有効な抗菌薬の開発はぜひとも必要である。当面の急を要する開発抗菌薬は、もちろん、緑膿菌、MRSA、VRE、PRSP、BLNAR、結核、真菌、マラリア、および HIV などが対象となる。これらのなかにはさらなる緊急性を必要とする薬剤も含まれる。しかしながら、これらの耐性菌に対して、広域抗菌薬を開発するには限界が見えていることも現実である。しかし、解決方法がないわけではない。なぜなら、今日に至る耐性菌の出現とそれによる感染症の発生状況を顧みれば、広領域抗菌薬にその望みを託することが、必ずしも良策でないことは、すでにいままでの経験が物語っているからである。新しい耐性菌に有効な抗菌薬の開発には、そのことをふまえた上での出発が必要であろう。

旧来の抗菌薬開発に関する理念を脱却し、狭領域で、特定の菌に対して特異的に強力な殺菌性を示すような抗菌薬の開発を試みる必要がある。狭領域の抗菌薬を、患者の状態、検出される菌の病原性に応じて、巧みに使い分ける、あるいは併用する知識と技術が今後の医療においては要求されると考えるべきであろう。

7) また、このような抗菌薬を巧みに使い分けるといふ適性使用の観点にたてば、検査材料からの微生物の迅速な分離、あるいは病原性確認のための迅速な試験方法を確立することが不可欠である。

現状のように、細菌培養で早くても2日、薬剤感受性試験まで含めると3日を要する検査法、結核や真菌などに至ってはさらなる日数を必要とする旧態依然たる検査法では、いかに抗菌薬の適正使用を望んでも、それを達成することは望めない。抗菌薬は経験的投与になればなるほど、耐性菌も生じやすいという現実を知るべきである。

病原微生物の迅速診断に有用な酵素抗体法やラテックス凝集法あるいはPCR法などの開発と臨床への導入、そして迅速診断が必要な疾患への適応について、早急にリスト・アップする必要がある。

結核の院内感染が新聞紙上に掲載される機会が多い。少なくとも呼吸器感染症で入院した患者においてはクライテリアを設け、それに該当する患者においては、すべて入院時に喀痰を採取して好酸菌染色による検鏡を義務づけるようにすべきであろう。あるいはPCR法による検査などの対策が講ぜられておれば、報道されるような

大きなロスはしなくても済んだと思われる。

また、薬剤感受性試験についても迅速診断法を積極的に開発する必要がある。すでにPRSPやBLNARではPCR法によって薬剤耐性因子の確認は可能となっている。もはや、MICで薬剤耐性を論ずる時代でなくなってきた。高度な医療にむかって、それに対応する感染症の検査法として病原微生物と薬剤耐性の有無を確認できる迅速診断法の確立こそ、抗菌薬の適性使用と薬剤耐性菌の拡散の防止に繋がるはずである。

8) 最後になるが、今後とも生じ得る感染症のさまざまな耐性菌問題に対しては、サーベイランス体制を整備し、臨床において生ずる実害を正確に把握することが大切である。そして、解決すべき問題を絞り込み、それに対する対策を構築し、医療関係者のみならず、一般社会に対しても適切な情報を提供して行くことが急務である。

抗菌薬は20世紀において得られた世界全人類の財産である。その財産をたかだか1世紀の間に、薬剤耐性化のために失うことは許されない。いま、われわれにできることは薬剤耐性化の速度をでき得る限り減速させるべく努力をすることである。そのための方策として院内感染対策を充実させることが、もっとも肝要なことであるが、次世代の抗菌薬の開発もまた熱望するところである。その開発がよりスムーズにできる環境作りもきわめて大切であることをも明記しておきたい。

謝 辞

この総説を書くにあたっては、平成11年度厚生科学研究費補助金による研究課題「院内感染等の原因となる薬剤耐性菌の評価とその対策に関する研究」のメンバーである東邦大学医学部微生物学教授、山口恵三博士、ならびに東京都老人医療センター感染科部長、稲松孝思博士の懇切なるご助言をいただいた。深甚なる謝意を表す次第である。

当総説は平成11年度厚生科学研究補助金（医薬安全総合研究事業）による研究課題「院内感染等の原因となる薬剤耐性菌の評価とその対策に関する研究」事業の研究費によって作成されたものである。

文 献

- 1) Ehrlich P: Bericht d. deutsch. Chem. Gesellschaft, Uber den jetzgen Stand der Chemotherapie. 42: 17~47, 1909
- 2) Ehrlich P: Berliner Klin. Wochenschr., Farbentherapeutische Versuche bei Trypanosomerkankung, No.13: 320~332, No.14: 362~365, 1904
- 3) Ehrlich P: Lancet, Chemotherapeutics: scientific principles, methods, and results, August 16: 445~451, 1913
- 4) Domagk G: Ein Beitrag zur chemotherapie der bakteriellen infektionen. Deutsche med Wehnschr. 61: 250~253, 1935
- 5) Trefouel J, Nitti F, Bovet D: Activity of p-

- aminophenylsulfamide on experimental streptococcal infections of the mouse and the rabbit. *Comptes rendus de la societe de biologie* 120: 756~758, 1935
- 6) Finland M: The present status of the higher types of antipneumococcus serum. *JAMA* 120: 1294~1307, 1942
- 7) Delamater E D, Jennings R, Wallance A W: Preliminary report of an outbreak of streptococcal disease caused by a sulfadiazine resistant group A, Type 17 hemolytic streptococcus. *J. Inf. Dis.* 78: 118~127, 1946
- 8) Roberg N: J. An epidemic caused by a sulfadiazine resistant strain of the *streptococcus hemolyticus* (group A, Type 17). *Inf. Dis.* 78: 135~146, 1946
- 9) Wilson O G: An outbreak of sulfadiazine resistant streptococcus infection at lowry field, colorado. *J. Inf. Dis.* 78: 147~152, 1946
- 10) 厚生省大臣官房統計調査部: 患者調査, 法定伝染病・指定・届出伝染病患者数・罹患率 (人口10万対), p. 56~63, 1997
- 11) 内山圭吾: 抗菌物質による2~3の急性伝染病の治療。日本医師会誌 24: 899~910, 1950
- 12) 小張一峰, 辻村 啓: 赤痢菌の抗スルファミン性と臨床との関係 (第1報)。日伝病誌, 28, 69~78, 1950
- 13) 長岐佐武朗: 細菌性赤痢のサルファ剤療法。最新医学 6: 447~458, 1951
- 14) 三橋 進: 伝達性ある薬剤耐性因子 (R) について。蛋白質核酸酵素 8: 216~228, 1963
- 15) 鈴木成美, 中沢昭三, 潮田敏康: 昭和26年以降5年間京都地方に流行せる赤痢菌の薬剤耐性の推移について。Chemotherapy 4: 336~338, 1956
- 16) 北本 治, 滝上 正, 笠井直倫, 他: 昭和30年度分離赤痢菌の薬剤感受性, 日伝病誌 30: 403~404, 1956
- 17) 田尻稲穂, 須知 仁, 高田 同, 他: 1956年分離赤痢菌菌型及び薬剤耐性。日伝病誌, 31: 58~59, 1957
- 18) 長岐佐武朗, 斎藤 誠, 富岡 一, 他: 最近経験した抗生物質高度耐性赤痢の一流行例。日医新報 No.1735: 14~21, 1957
- 19) 落合国太郎, 戸谷徹造, 上床 博, 他: 三種抗生物質耐性赤痢一名古屋市名雙幼稚園の集団発生。日医新報 No.1837: 25~37, 1959
- 20) 薬剤耐性赤痢研究会: 薬剤耐性赤痢菌の分布に関する広域調査 (1965)。日伝病誌 41: 99~107, 1967
- 21) 落合国太郎, 山中敏樹, 木村勝道: 赤痢菌相互間及びこれと大腸菌との間における薬剤耐性の遺伝。日医新報 No. 1861: 34~46, 1959
- 22) 秋葉朝二郎, 小山恒太郎, 一色義人, 他: 多剤耐性赤痢菌の発生機序に関する研究。日医新報 No. 1866: 46~50, 1960
- 23) Mitsuhashi S, Harada K, Hashimoto H, et al.: Drug-resistance of enteric Bacteria. 5. Drug-resistance of *Escherichia coli* isolated from human being. *Japan. J. Exp. Med.* 31: 53~60, 1961
- 24) 善養寺浩, 中上千富美, 辺野喜正夫, 他: 日本細菌学会誌 16: 1015~1016, 1961
- 25) 三橋 進, 他: 薬剤普及に伴って起こる現象。薬剤と耐性菌 (三橋 進編), p.33~86, 南江堂, 東京, 1970
- 26) グラム陰性桿菌研究会: グラム陰性桿菌の薬剤耐性の研究第一報, 病巣由来菌の同定とその薬剤耐性 (1965年)。Chemotherapy 15: 581~587, 1967
- 27) グラム陰性桿菌研究会: グラム陰性桿菌の薬剤耐性の研究 (2), 1966年に分離されたグラム陰性桿菌の同定と薬剤耐性の動向について。Chemotherapy 17: 42~46, 1969
- 28) グラム陰性桿菌研究会: グラム陰性桿菌の薬剤耐性の研究 第3報, グラム陰性桿菌の同定と薬剤耐性の動向について (1967年)。Chemotherapy 17: 1533~1536, 1969
- 29) 三橋 進: 病巣由来の Gram 陰性桿菌の薬剤耐性。日伝病誌 42: 241~250, 1968
- 30) Rountree P M: Bacteriophage typing of strains of staphylococci isolated in Australia. *Lancet* 514~516, 1953
- 31) 春原 憲: 本邦小児より分離せるブドウ球菌のファージ型別に関する研究。第1報, 健康小児の咽頭より分離せるブドウ球菌のファージ型別に関する検討。日児誌 62: 1269~1274, 1958, 第2報, 上気道疾患を有する小児に咽頭より分離せるブドウ球菌のファージ型別による検討。日児誌 62: 1275~1281, 1958
- 32) Disney M E, Wolff J, Wood S B B: Staphylococcal pneumonia in infants. *Lancet* 270: 767~771, 1956
- 33) Bloomer W E, Giammna S, Cooke R E, et al.: Staphylococcal pneumonia and empyema in infancy, *J Thoracic Surg.* 30: 265~272, 1959
- 34) 八木二郎: 小児膿胸の臨床的統計的観察。小児科診療 23: 45~53, 1960
- 35) 鬼沢仁一, 島 信幸, 吉原昭次, 他: 最近5年間におけるブドウ球菌感染症の臨床。小児科診療 23: 219~226, 1960
- 36) ブドウ球菌耐性研究班 (班長: 市川篤二): ブドウ球菌の薬剤耐性 I, 本邦各地から分離されたブドウ球菌の薬剤耐性とそのファージ型別について。Chemotherapy 14: 1~8, 1966
- 37) ブドウ球菌耐性研究会 (班長: 市川篤二): ブドウ球菌の薬剤耐性 II, 本邦各地から分離されたブドウ球菌の薬剤耐性とそのファージ型の年次変化について。Chemotherapy 14: 392~396, 1966
- 38) ブドウ球菌耐性研究会 (班長: 市川篤二): ブドウ球菌の薬剤耐性 III, 本邦各地から分離されたブドウ球菌の各研究施設別, 分離病巣別に差異並びに東京地方におけるその年次変化。Chemotherapy 14: 633~640, 1966
- 39) ブドウ球菌耐性研究会 (班長: 市川篤二): ブドウ球菌の薬剤耐性 III, 本邦各地から分離されたブドウ球菌の薬剤耐性とファージ型との関係及び新薬に対する耐性について。Chemotherapy 15: 195~197, 1967
- 40) 竹下尚徳: 小児ブドウ球菌感染症に関する研究, 第4編 下痢患児の咽頭と糞便におけるブドウ球菌。日本小児科会誌 72: 988~997, 1968
- 41) Wakefield R D, Sommers S C: Fatal membranous enteritis in surgical patients. *Annals of surgery* 138: 249~252, 1953
- 42) Turnbull R B Jr: Clinical recognition of postoperative micrococcic (staphylococcal) enteritis. *JAMA.* 164: 756~761, 1957
- 43) 長岐佐武郎, 斎藤 誠, 関 盛久, 他: 菌交代性ブドウ球菌腸炎の1剖検例並びにファージの応用による感染様式の追求。日医新報 1729: 7~12, 1957
- 44) 紺野昌俊: MRSA 感染症の患者背景因子。MRSA 感染症のすべて (紺野昌俊編), p.169~188, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1992
- 45) Mitsuhashi S, Oshima H, Kawaharada U, et al.:

- Drug-resistance of staphylococci. I. Transduction of tetracycline resistance with phage lysates obtained from multiply resistant staphylococci. *J Bacteriol.* 89: 967~976, 1965
- 46) Mitsuhashi S, Hashimoto H, Kono M, et al.: Drug-resistance of staphylococci. II. Joint elimination and joint transduction of the determinants of penicillinase production and resistance to macrolide antibiotics. *J Bacteriol.* 89: 988~902, 1965
- 47) 清水喜八郎, 紺野昌俊: 感染症変貌の歴史。新・抗生物質の使い方(清水喜八郎, 紺野昌俊共著), p 38~43, 医学書院, 東京, 1993
- 48) Assy L D, Koch R: Pseudomonas infections in infants and children. *New Eng. J. Med.* 262: 1062~1066, 1960
- 49) 滝上 正, 北本 治, 谷 莊吉: 緑膿菌感染症の臨床的研究, 第3報 緑膿菌の喀痰内分布。日伝病誌 38: 331~317, 1964
- 50) 西村忠史, 高木道生, 小谷 泰, 他: 緑膿菌性敗血症について。小児科臨床 23: 143~154, 1970
- 51) 丸山静男, 滝本昌俊, 末広忠雄, 他: 新生児室における乳児の糞便からの *Pseudomonas aeruginosa* 検出率と血清型について。日本新生児学会誌 7: 146~150, 1971
- 52) 生方公子, 紺野昌俊, 藤井良知: A群溶連菌も Macrolide 系, Lincomycin 系薬剤並びに Chloramphenicol, Tetracycline に対する耐性について。小児科臨床 26: 1451~1453, 1973
- 53) 宮本 泰, 滝沢金次郎, 松島章喜: A群溶連菌の菌型分布(1969年4月-1974年3月)ならびに過去10年間の主要流行菌型の消長。日伝病誌 49: 86~93, 1975
- 54) 大久保暢夫, 柏木義勝, 柴田 実, 他: 1976~77年猩紅熱患者由来A群溶血レンサ球菌の薬剤感受性と菌型について。日伝病誌 53: 498~504, 1979
- 55) 生方公子, 紺野昌俊, 藤井良知: 多剤耐性A群溶連菌より誘発した phage による薬剤耐性の導入。医学と生物学 90: 363~366, 1975
- 56) 村木智子, 生方公子, 紺野昌俊, 他: A群溶血性レンサ球菌のT型別と各種抗菌薬感受性-7施設で同時期に分離された菌株の解析。日臨微誌 5: 19~26, 1995
- 57) 生方公子, 紺野昌俊, 沢井 稔, 他: 最近の重症ブドウ球菌感染症に対する疫学的研究, 第1編 分離したブドウ球菌の各種抗生物質に対する感受性と β -lactamase について。小児科臨床 30: 865~876, 1977
- 58) 生方公子, 紺野昌俊, 沢井 稔, 他: 最近の重症ブドウ球菌感染症に対する疫学的研究, 第2編 分離したブドウ球菌のファージ型およびプロファージ型について。小児科臨床 30: 1513~1520, 1977
- 59) 厚生省安全課: 抗生物質感受性状況調査報告書(平成4年度厚生省委託事業), (財)医療情報システム開発センター, 東京, 1993
- 60) 厚生省安全課: 抗生物質感受性状況調査報告書(平成5年度厚生省委託事業), 同(平成6年度厚生省委託事業), 同(平成7年度厚生省委託事業), (財)医療情報システム開発センター, 東京, 1994, 1995, 1996
- 61) Abraham E P, Chain E: An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature* 146: 837~840, 1940
- 62) 田中徳衛, 永井 裕, 沢井哲夫, 他: わが国で赤痢菌より分離された伝達性あるアミノベンジルペニシリン耐性について。日細会誌 21: 591~592, 1965
- 63) Anderson E S: The ecology of transferable drug resistance in the enterobacteriaceae. *Ann. Rev. Microbiol.* 22: 131~180, 1968
- 64) Hirsh H J P, Brachet P, Starlinger P: Two kinds of insertions in bacterial genes. *Mol. Gen. Genet.* 119: 191~206, 1972
- 65) Heffron F, Rubens C, Falkow S: Translocation of a plasmid DNA sequence which mediates ampicillin resistance. Molecular nature and specificity of insertion. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 72: 3623~3627, 1975
- 66) Richmond M H, Sykes R B: The β -lactamases of gram-negative bacteria and their possible physiological role. *Advances in Microbial Physiology* (Rose A H, Tempest D W, eds), Academic Press, London 9: 31~88, 1973
- 67) 三橋 進, 井上松久: β -ラクタム抗生物質の耐性機構—とくにセファロスポリナーゼによる耐性機構。薬剤耐性機構の生化学(三橋 進編), 学会出版センター, 東京, p. 131~164, 1981
- 68) Mitsuhashi S, Inoue M: Mechanisms of resistance to β -lactam antibiotics. *Beta-lactam antibiotics* (Mitsuhashi S, ed), Japan Scientific Societies Press. Tokyo, p. 41~56, 1981
- 69) Knothe H, Shah P, Krcmery V, et al.: transferable resistance to cefotaxime, cefixitin, cefamandole and cefuroxime in clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Serratia marcescens*. *Infection* 11: 315~317, 1983
- 70) Bush K, Jacoby G A, Medeiros A A: A function classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 1211~1233, 1995
- 71) Philippon A, Arlet G, Lagrange P H: origin and impact of plasmid-mediated extended-spectrum β -lactamases. *Eur. J. Microbiol. Infec. Dis.* 13 Suppl. 1: S 17~29, 1994
- 72) Arakawa Y, Ohta M, Fujii N, et al.: Close evolutionary relationship between the chromosomally encoded β -lactamase gene of *Klebsiella pneumoniae* and the TEM beta-lactamase gene mediated by R plasmids. *FEBS Lett.* 207: 69~74, 1986
- 73) Jacoby G A, Medeiros A A: More extended-spectrum β -lactamases. *Antimicrob. Agents Chemother.* 35: 1697~1704, 1991
- 74) Horii T, Arakawa Y, Ohta M, et al.: Plasmid-mediated AmpC-type β -lactamase isolated from *Klebsiella pneumoniae* confers resistance to broad-spectrum β -lactam, including moxalactam. *Antimicrob. Agents Chemother.* 37: 984~990, 1993
- 75) Horii T, Arakawa Y, Ohta M, et al.: Characterization of a plasmid-borne and constitutively expressed bla MOX-1 gene encoding AmpC-type β -lactamase. *Gen* 139: 93~98, 1994
- 76) Arakawa Y, Ohta M, Kido N, et al.: Chromosomal beta-lactamase of *Klebsiella oxytoca*, a new class A enzyme that hydrolyzes broad-spectrum beta-lactam antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 33: 63~70, 1989

- 77) Ishii Y, Ohno A, Imajo S, et al.: Cloning and sequence of the gene encoding a cefotaxime-hydrolyzing class A beta-lactamase isolated from *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 39: 2269~2275, 1995
- 78) Jacoby G, Sutton L: beta-lactamases and beta-lactam resistance in *Escherichia coli*, *Antimicrob. Agents Chemother.* 28: 703~705, 1985
- 79) Cuchural G J Jr, Malamy M H, Tally F P: beta-lactamase-mediated imipenem resistance in *Bacteroides fragilis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 30: 645~648, 1986
- 80) Naas T, Vandel L, Sougakoff W, et al.: Cloning and sequence analysis of the gene for a carbapenem-hydrolyzing class A beta-lactamase, Sme-1, from *Serratia marcescens* S 6, *Antimicrob. Agents Chemother.* 38: 1262~1270, 1994
- 81) Watanabe M, Iyobe S, Inoue M, et al.: Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 35: 147~151, 1991
- 82) Senda K, Arakawa Y, Nakashima K, et al.: Multifocal outbreaks of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* resistant to broad-spectrum beta-lactams, including carbapenems. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40: 349~353, 1996
- 83) 紺野昌俊: MRSA の疫学 B. 本邦の黄色ブドウ球菌. MRSA 感染症のすべて (紺野昌俊編), 医薬ジャーナル社, 大阪, p. 34~65, 1991
- 84) 紺野昌俊, 生方公子, 高橋洋子, 他: 本邦で分離されたゲンタマイシン耐性の黄色ブドウ球菌について 第1編 臨床検査材料からのゲンタマイシン耐性菌の分離頻度と薬剤感受性ならびにファージ型について. *Chemotherapy* 30: 86~95, 1982
- 85) 島田 薫, 安達桂子, 田中喜久子, 他: セフェムを含む多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と 41 抗菌剤に対する感受性. *Chemotherapy* 31: 835~840, 1983
- 86) 松本慶蔵, 工藤和治, 宇塚良夫, 他: 本邦における最近の病原性の明確な黄色ブドウ球菌 第3報 コアグラゼ型の分類における検体別, 地方別, 施設別検討および薬剤感受性成績. *Chemotherapy* 32: 527~533, 1984
- 87) 谷本晋一, 中村祥隆: 黄色ブドウ球菌. *内科* 52: 904~907, 1983
- 88) Kay M G, Fox M J, Bartlett J G, et al.: The clinical spectrum of *Staphylococcus aureus* pulmonary infection. *Chest* 97: 788~792, 1990
- 89) Bradly S F, Terpenning M S, Ramsey M A, et al.: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: colonization and infection in a long-term care facility. *Ann. Intern. Med.* 115: 417~422, 1991
- 90) 稲松孝思: 高齢者の MRSA 感染. *臨床医* 21: 315~318, 1995
- 91) Konno M: Nosocomial infections caused by Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. *J. Infect. Chemother.* 1: 30~39, 1995
- 92) 片山隆一, 櫻井健司, 西 満正: 胃癌手術後の多剤耐性黄色ブドウ球菌による下痢症 (抄録). *日消外会誌* 19: 1333, 1986
- 93) 古川良幸, 瀬川 豊, 増田勝紀, 他: Methicillin cephem 耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による Toxic Shoch Syndrome 3 症例の臨床経験. *感染症誌* 60: 1147~1153, 1986
- 94) 加藤一彦, 滝口 進, 片山憲侍, 他: MRSA による術後重症腸管感染症 (抄録). *日臨外会誌* 48: 1544, 1987
- 95) 朝日新聞: 1992 年 12 月 16 日 (水) 日刊, 38392 号
- 96) 清水喜八郎, 折津 愈, 菅野治重, 他: MRSA 感染症に対するバンコマイシンの使用経験. *Jpn. J. Japanese* 49: 782~799, 1996
- 97) Hanaki T, Kuwahara-Arai K, Boyle-Vavra S, et al.: Activated cell-wall synthesis is associated with vancomycin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain Mu 3 and Mu 50. *J. Antimicrob Chemother.* 42: 119~209, 1998
- 98) Kjerulf A, Pallesen L, Westh H: Vancomycin-resistant enterococci at a large university hospital in Denmark. *APMIS* 104: 475~479, 1996
- 99) Anderson E S, Lewis M J: Characterization of a transfer factor associated with drug resistance in *Salmonella typhimurium*. *Nature* 208: 843~849, 1965
- 100) Mitsuhashi S, Hashimoto H, Suzuki K: Drug resistance of enteric bacteria. 13. Distribution of R factors in *Escherichia coli* strains isolated from livestock. *J. Bacteriol.* 94: 1166~1169, 1967
- 101) Uttley A H, Collins C H, Naidoo J, et al.: Vancomycin-resistant enterococci. *Lancet* 1: 57~58, 1988
- 102) Goossens H: Spread of vancomycin-resistant enterococci: difference between the United States and Europe. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 19: 546~551, 1998
- 103) Klare I, Badstubner D, Konstabel C, et al.: Decreased incidence of VanA-type vancomycin-resistant enterococci isolated from poultry meat and from fecal samples of humans in the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry. *Microb. Drug resist.* 5: 45~52, 1999
- 104) Weems J J Jr, Lowrance J H, Baddour L M, et al.: Molecular epidemiology of nosocomial, multiply aminoglycoside resistant *Enterococcus faecalis*. *J. Antimicrob Chemother.* 24: 121~130, 1989
- 105) Simjee S, Fraise A P, Gill M J: Plasmid heterogeneity and identification of a Tn 5281-like element in clinical isolates of high-level gentamicin-resistant *Enterococcus faecium* isolated in the UK. *J. Antimicrob Chemother.* 43: 625~635, 1999
- 106) Woodford N, Jones B L, Baccus Z, et al.: Linkage of vancomycin and high-level gentamicin resistance gene on the same plasmid in a clinical isolate of *Enterococcus faecalis*. *J. Antimicrob Chemother.* 35: 179~184, 1995
- 107) Hansman D, Bullen M M: A resistant pneumococcus. *Lancet (letter)* 2: 264~265, 1967
- 108) Appelbaum P C, Bhamjee A, Scragg J, et al.: *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin and chloramphenicol. *Lancet* 2: 995~997, 1997
- 109) Klugman K P, Koornhof H J: Drug resistance patterns and serogroups or serotypes of pneumococcal isolates from cerebrospinal fluid or blood, 1979~1987. *J. Infect. Dis.* 158: 956~963, 1988
- 110) Baquero F, Loza E: Antibiotic resistance of microorganisms involved in ear, nose and throat infections.

- Pediatr. Infect. Dis. J. 13 (Suppl): 9~14, 1994
- 111) Hungarian Public Health Network: Annual reports, 1975~1992. National institutes of Hygiene, Budapest.
- 112) Spika J S, Facklam R R, Plikaytis B D, et al.: Antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 1979~1987. The pneumococcal surveillance working group. J. Infect. Dis. 163: 1273~1278, 1991
- 113) Geslin P, Buu-Hoi A, Fremaux A, et al.: Antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae*: an epidemiological survey in France, 1970~1990. Clin. Infect. Dis. 15: 95~98, 1992
- 114) Boswell T C, Frodsham D, Nye K J, et al.: Antibiotic resistance and serotypes of *Streptococcus pneumoniae* at birmingham Public Health Laboratory, 1989~94. J. Infect. 33: 17~22, 1996
- 115) 生方公子: PRSP 出現の時期。ペニシリン耐性肺炎球菌 改訂版 (紺野昌俊, 生方公子共著), 協和企画通信, 東京, p.37~43, 1999
- 116) Powell M, Fah Y S, Seymour A, et al.: Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* from England and Scotland in 1991. J. Antimicrob Chemother. 29: 547~554, 1992
- 117) National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing; Eighth informational Supplement. NNNLS document M 100-S 8, 1998
- 118) 生方公子, 千葉菜穂子, 中山信子, 他: 薬剤耐性機構からみたβ-ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR) の特徴。日臨徴誌 9: 22~29, 1999
- 119) 生方公子: 各研究会員より送られてきた検体からの検出菌と薬剤感受性について, 再検討が迫られる市中感染症—PRSP, BLNAR を中心に。Jpn. J. Antibiot. 52 (Suppl.B): 48~56, 1999
- 120) 岩井直一, 杉田麟也, 宇野芳史, 他: 遷延または繰り返す小児の気道感染症, 急性中耳炎に対する治療法について, 再検討が迫られる市中感染症—PRSP, BLNAR を中心に。Jpn. J. Antibiot. 52 (Suppl.B): 98~118, 1999
- 121) 山中 昇: 細菌特異的免疫能と反復性中耳炎, 再検討が迫られる市中感染症—PRSP, BLNAR を中心に。Jpn. J. Antibiot. 52 (Suppl.B): 114~118, 1999
- 122) 紺野昌俊: ペニシリン耐性肺炎球菌の臨床的意義と将来への展望。ペニシリン耐性肺炎球菌 改訂版 (紺野昌俊, 生方公子共著), 協和企画通信, 東京, p.131~157, 1999
- 123) U.S. DHHS: Vital and Health Statistics. Detailed Diagnoses and Procedures. National Hospital Discharge Survey, 1987, 1988, 1989, 1990, 1991
- 124) Health and Medical Care Department, Ministry of health and Welfare: Annual Report of Surveillance for Infectious Diseases, 1987, 1988, 1989, 1990, 1991
- 125) Statistics Bureau, Management and Coordination Agency: Japan Statistical Yearbook, 1987, 1988, 1989, 1990, 1991
- 126) 小林 裕, 春田恒和, 森川嘉郎: 本邦における 1966 年以降 13 年間の小児化膿性髄膜炎の動向—127 施設におけるアンケート調査成績。Jpn. J. Antibiot. 32: 795~805, 1979
- 127) 藤井良知, 平岩幹男, 野中千鶴: 本邦における 1979 年以降 6 年間の小児細菌性髄膜炎の動向 第 1 報 起炎菌について。感染症誌 60: 592~601, 1986
- 128) 岩田 敏: ペニシリン耐性肺炎球菌—臨床の立場から。小児感染免疫 10: 139~146, 1998
- 129) Hakenbeck R, Tarpay M, Tomaz A: Multiple changes of penicillin-binding proteins in penicillin-resistant clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob. Agents Chemother. 17: 364~371, 1980
- 130) Percheson P B, Bryan L E: Penicillin-binding components of penicillin-susceptible and-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob. Agents Chemother. 18: 390~396, 1980
- 131) 生方公子: β-ラクタム系薬とマクロライド系薬耐性機構。ペニシリン耐性肺炎球菌 改訂版 (紺野昌俊, 生方公子共著), 協和企画通信, 東京, p.97~116, 1999
- 132) Ubukata K, Yamashita Y, Konno M: Cloning and expression of the *norA* gene for fluoroquinolone resistance in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob. Agents Chemother. 33: 1535~1539, 1989
- 133) Toshida H, Nakamura S, Bogaki M, et al.: Nucleotide sequence and characterization of the *Staphylococcus aureus norA* gene, which confers resistance to quinolones. J. Bacteriol. 172: 6942~6949, 1990
- 134) Swanberg S L, Wang J C: Cloning and sequencing of the *Escherichia coli gyrA* gene coding for the A subunit of DNA gyrase. J. Mol. Biol. 197: 729~736, 1987
- 135) Vila J, Ruiz J, De Anta M T: Detection of mutations in *parC* in quinolone-resistant clinical isolates of *Escherichia coli*. Antimicrob. Agents Chemother. 40: 491~493, 1996
- 136) Nakamura S: Mechanisms of Quinolone Resistance. J. Infect. Chemother. 3: 128~138, 1997
- 137) 小林宏行: びまん性汎細気管支炎に対するマクロライドの作用機序。日化療会誌 43: 96~101, 1995
- 138) Kobayashi H: Airway biofilm disease: clinical manifestations and therapeutic possibilities using macrolides. J. Infect. Chemother. 1: 1~15, 1995
- 139) 生方公子: 各種薬剤に対する感受性。ペニシリン耐性肺炎球菌 改訂版 (紺野昌俊, 生方公子共著), 協和企画通信, 東京, p.45~52, 1999
- 140) Leclercq R, Couvalin P: Bacterial resistance to macrolide, lincosamide, and streptogramin antibiotics by target modification. Antimicrob. Agents Chemother. 35: 1267~1272, 1991
- 141) Weisblum B: Erythromycin resistance by ribosome modification. Antimicrob. Agents Chemother. 39: 577~586, 1995
- 142) Faris M A, Raasch R H, Hopfer R L et al.: Treatment and prophylaxis of disseminated *Mycobacterium avium* complex in HIV-infected individuals. Ann. Pharmacother. 32: 564~573, 1998
- 143) Craft J C, Notario G F, Grosset J H, et al.: Clarithromycin resistance and susceptibility patterns of *Mycobacterium avium* strain isolated during prophylaxis for disseminated infection in patients with AIDS. Clin. Infect. Dis. 27: 807~812, 1998
- 144) Meyer-Rohn J, Lautenschlager H J: Rifampicin.

- Experimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrungen. Munch. Med. Wochenschr. 111: 1646~1650, 1969
- 145) 紺野昌俊, 八森 啓: 化学療法と腸内細菌. 追加発言, 日本医師会雑誌 66: 1064~1071, 1971
- 146) Granoff D M, Gilsdorf C, Gessert C, et al.: *Haemophilus influenzae* type b disease in a day care center: eradication of carrier state by rifampin. Pediatrics 63: 397~401, 1979
- 147) Band J D, Fraser D W, Ajello G, et al.: Prevention of *Haemophilus influenzae* type b disease. JAMA 251: 2381~2386, 1984
- 148) Fleming D W, Leibeenhaut M H, Albanes D, et al.: Secondary *Haemophilus influenzae* type B in day care facilities: risk factors and prevention. JAMA 254: 509~514, 1985
- 149) Gessert C, Granoff D M, Gilsdorf J: Comparison of rifampin and ampicillin in day care center contacts of *Haemophilus influenzae* type b disease. Pediatrics 66: 1~4, 1980
- 150) Shapiro E D, Wald E R: Efficacy of rifampin in eliminating pharyngeal carriage of *Haemophilus influenzae* type b. Pediatrics 66: 5~8, 1980
- 151) Glode M P, Daum R S, Boies E G, et al.: Effect of rifampin chemoprophylaxis on carriage eradication and new acquisition of *Haemophilus influenzae* type b contacts. Pediatrics 76: 537~542, 1985
- 152) Li K I, Wald E R: Use of rifampin in *Haemophilus influenzae* type b infections. Am. J. Dis. Child. 140: 381~385, 1986
- 153) Thornsberry C, Ogilvie P T, Holley H P, et al.: Survey of susceptibilities of *streptococcus pneumoniae*, *haemophilus influenzae*, and *moraxella catarrhalis* isolates to 26 antimicrobial agents: a prospective U.S. study. Antimicrob. Agents Chemother. 43: 2612~2623, 1999
- 154) Tremblay L D, L'Ecuyer J, Provencher P, et al.: Susceptibility of *Haemophilus influenzae* to antimicrobial agent used in Canada. Canadian Study Group. CMAJ 143: 895~901, 1990
- 155) Heldman A W, Hartert T V, Ray S C, et al.: Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. Am. J. Med. 101: 68~76, 1996
- 156) Bille J: Medical treatment of staphylococcal infective endocarditis. Eur. Heart J. 16 Suppl B: 80~83, 1995
- 157) Bradly J S, Sched W M: The challenge of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* meningitis: current antibiotic therapy in the 1990 s. Clin. Infect. Dis. 24 Suppl 2: S 213~221, 1997
- 158) Craig A S, Erwin P C, Schaffner W, et al.: Carriage of multidrug-resistant *streptococcus pneumoniae* and impact of chemoprophylaxis during an outbreak of meningitis at a day care center. Clin. Infect. Dis. 29: 1257~1264, 1999
- 159) Serra P, Brandimarte C, Martino P, et al.: synergistic treatment of enterococcal endocarditis: on vitro and in vivo studies. Arch. Intern. Med. 137: 1562~1567, 1977
- 160) Chow J W, Zervos M J, Lerner S A, et al.: A novel gentamicin resistance gene in *Enterococcus*. Antimicrob. Agents Chemother. 41: 511~514, 1997
- 161) Ferretti J J, Gilmore K S, Courvalin P: Nucleotide sequence analysis of the gene specifying the bifunctional 6'-aminoglycoside acetyltransferase 2"-aminoglycoside phosphotransferase enzyme in *Streptococcus faecalis* and identification and cloning of gene regions specifying the two activities. J. Bacteriol. 167: 631~638, 1986
- 162) Karyyama R, Kumon H, Chow L, et al.: In-vitro activity of the combination of ampicillin and arbekacin against high-level gentamicin-resistant enterococci. J. Antimicrob. Chemother. 42: 836~838, 1998
- 163) Beck-Sabue C, Dooley S W, Hunton M D, et al.: Hospital outbreak of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infections: factors in transmission to staff and HIV-infected patients. JAMA 268: 1280~1286, 1992
- 164) Edlin Br, Tokars J I, Grieco M H, et al.: An outbreak of multidrug-resistant tuberculosis among hospitalized patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N. Engl. J. Med. 326: 1514~1521, 1992
- 165) Fischl M A, Uttamchandani R B, Daikos G L, et al.: An outbreak of tuberculosis caused by multiple-drug-resistant tubercle bacilli among patients with HIV infection. Ann intern. Med. 117: 177~183, 1992
- 166) Colice G L: Decision analysis, public health policy, and isoniazid chemoprophylaxis for young adult tuberculin skin reactors. Arch. Intern. Med. 150: 2517~2522, 1990
- 167) Stead W W: Management of health care workers after inadvertent exposure to tuberculosis: a guide for the use of preventive therapy. Ann. Intern. Med. 122: 906~912, 1995
- 168) Chon D L, Bustreo F, Raviglione M C: Drug-resistant tuberculosis: review of the worldwide situation and the WHO/IUATLD Global Surveillance Project. Inter-national Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Clin. Infect. Dis. 24 Suppl 1: S 121~S 130, 1997
- 169) Moore M, Onorato I M, McCray E, et al.: Trend in drug-resistant tuberculosis in the united States, 1993~1996. JAMA 278: 833~837, 1997
- 170) American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am. Rev. Respir. Dis. 134: 355~363, 1986
- 171) Abernathy R S: Tuberculosis in children and its management. Semin. Respir. Infect. 4: 232~242, 1989
- 172) Johnson E M, Warnock D W, Luker J, et al.: Emergence of azole drug resistance in *Candida* species from HIV-infected patients receiving prolonged fluconazole therapy for oral candidosis. J. Antimicrob. Chemother. 35: 103~114, 1995
- 173) Maenza J R, Keruly J C, Moore R D, et al.: Risk factors for fluconazol-resistant candidiasis in hu-

- man immunodeficiency virus-infected patients. *J. Infect. Dis.* 173: 219~225, 1996
- 174) Fridkin S K, Jarvis W R: Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin. Microbiol. Rev.* 9: 499~511, 1996
- 175) Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, et al.: The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different candida species. *Clin. Infect. Dis.* 24: 1122~1128, 1997
- 176) Clinical Mycology Laboratory 研究会: 酵母様真菌の検査・分離状況調査報告(中川卓夫, 森 伴雄, 山口英世編), (株)協和企画通信, 東京, 1999
- 177) USPHS/IDSA Prevention of Opportunistic Infections Working Group: 1997 USPHS/IDSA Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 46(RR-12): 1~46, 1997
- 178) Boden D, Hurley A, Zhang L, et al.: HIV-1 drug resistance in newly infected individuals. *JAMA* 282: 1135~1141, 1999
- 179) Little S J, Daar W S, D'Aquila R T, et al.: Reduced antiretroviral drug susceptibility among patients with primary HIV infection. *JAMA* 282: 1142~1149, 1999
- 180) Yerly S, Kaiser L, Race E, et al.: Transmission of antiretroviral-drug-resistant HIV-1 variants. *Lancet* 354 (9189): 729~733, 1999
- 181) Center for Disease Control and Prevention: Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. *MMWR, Morb. Mortal. Wkly. Rep* 47 (RR-4): 1~43, 1998
- 182) Department of Health and Human Services and HJ Family Foundation, Guidelines for the use antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. *MMWR, Morb. Mortal. Wkly. Rep* 47 (RR-5): 43~82, 1998
- 183) Metcalf R L: Resistance implications. *Proc. Pap. Annu. Conf. Calif. Mosq. Control Assoc.* 33: 66~68, 1965
- 184) Yosuno M, Kerdpibule V: The susceptibility of various species of mosquitoes to DDT and dieldrin in Thailand. *Jpn. J. Exp. Med.* 37: 563~579, 1967
- 185) WHO: The place of DDT in vector control. *WHO Chron.* 25: 201~205, 1971
- 186) Reyes S: Malarial infections caused by *Plasmodium falciparum* resistant to chloroquine treatment. The situation in Brazil (1960-1981). *Rev. Bras. Malariol. Doencas Trop.* 33: 109~130, 1981
- 187) Rooney W: Dynamics of multi-drug resistance on *Plasmodium falciparum* in Thailand. *Southeast Asian J. trop. Med. Public Health*, 23 Suppl 4: 131~137, 1992
- 188) Juminer B, Robin Y, Pajot F X, et al.: Malaria pattern in French Guyana. *Med. Trop (Mars)* 41: 135~146, 1981
- 189) Julvez J, Mouchet J, Ragavoodoo C: Historical epidemiology of malaria in the archipelago of the Mascarenes. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* 70: 249~261, 1990
- 190) Clyde D F, McCarthy V C: Radical cure of Chesson strain vivax malaria in man by 7, not 14, day of treatment with primaquine. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 26: 562~563, 1977
- 191) Krotoski W A: Frequency of relapse and primaquine resistance in Southeast Asian vivax malaria. *N. Engl. J. Med.* 303: 587~587, 1980
- 192) Umezawa H: biochemical mechanism of resistance to aminoglycosidic antibiotics. *Advances in carbohydrate chemistry and biochemistry.* (Tipson R S, Horton D, eds) 30: 183~225. Academic, New York, 1974
- 193) Shaw K J, Rather P N, Hare R S, et al.: Molecular genetics of aminoglycoside resistance genes and familial relationships of the aminoglycoside-modifying enzymes. *Microbiol Rev.* 57: 138~163, 1993
- 194) Trieu-Cuot P, Poyart-Salmeron C, Carlier C, et al.: Nucleotide sequence of the erythromycin resistance gene of the conjugative transposon Tn 1545. *Nucleic Acide Res.* 18: 3660, 1990
- 195) Williams J D, Kattan S, Cavanagh P: Letter: penicillinase production by *Haemophilus influenzae*. *Lancet* 7872: 103, 1974
- 196) Sutcliffe J, Tait-Kamradt A, Wondrack L: *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* resistant to macrolides but sensitive to clindamycin: a common resistance pattern mediated by an efflux system. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40: 1817~1824, 1996
- 197) Gotoh N, Nishino T: Decreases of the susceptibility to low molecular weight β -lactam antibiotics in imipenem-resistant *pseudomonas aeruginosa* mutants: role of outer membrane protein D 2 in their diffusion. *J. antimicrob. Chemother.* 25: 191~198, 1990
- 198) Fridkin S K, Gaynes R P: Antimicrobial resistance in intensive care units. *Clin. Chest. Med.* 20: 303~316, 1999

Domestic and foreign situation regarding changes in drug-resistant bacteria and the infections they cause

Masatoshi Konno¹⁾ and Yoshichika Arakawa²⁾

¹⁾Professor Emeritus, Teikyo University School of Medicine, 1-19-10 Sugamo, Toshima-ku, Tokyo 170-0002, Japan

²⁾Director, Department of Bacterial and Blood Products, National Institute of Infectious Disease

In conducting studies titled "Studies on Evaluation of Drug-Resistant Bacteria Causing Hospital Infections and Measures to Counter Them" supported by a Grant-in Aid for Scientific Research from the Ministry of Health and Welfare for 1999 (Comprehensive Research Project for Drug Safety), we thought it necessary to clarify from what point of view to understand, and how to evaluate, the "Domestic and Foreign Situation Regarding Changes in Drug-Resistant Bacteria and The Infections They cause". Firstly, therefore, we went back to the days when antimicrobial chemotherapy originated and confirmed the basics of what meaning to seek in antimicrobial chemotherapy. Then, we stated the role that antimicrobial chemotherapy has played in the control of communicable infections in the context of infection control measures, such as vaccine therapy and the preparation of a good living environment. Second, we discussed the background of infections caused by sulfa-resistant *Shigella*, multidrug-resistant *Shigella*, multidrug-resistant staphylococci, multidrug-resistant gram-negative bacilli, *Pseudomonas* spp., MRSA, penicillin-resistant pneumococci, β -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*, vancomycin-resistant enterococci, and multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* all of which have emerged successively with the development of antimicrobial agents. Third, we addressed microbial resistance mechanisms faced by β -lactam antibiotics, aminoglycosides, macrolides, new quinolones, vancomycin, rifampicin, and antifungal drugs. Lastly, in view of the above-mentioned three problems, we referred to the ideal antimicrobial therapy as a medical treatment at present and in the future.