

特別講演

耐性菌の時代の化学療法（要約）

平 松 啓 一

順天堂大学細菌学教室教授

MRSA を題材にお話をします。これまで MRSA は院内感染菌と思われてきましたが、近年市中感染菌として見直されてきています。耐性菌という問題は奥が深く、ここでは MRSA につきお話しますが、BLNAR, PRSP, VRE も同じように考えていただいてよいかと考えます。問題の本質は抗生物質を使うとその耐性菌が蔓延するということです。ミクロの世界でカビとか放線菌が抗生物質を作って縄張り争いをして、その栄養を一人じめするために、菌を殺すわけです。その抗生物質をわれわれが何千トンという単位で地球上にばらまいているわけです。抗生物質をばらまけば、それに対して耐性菌が増えてくるということになります。抗生物質の使用につき、アメリカと日本を比べると、アメリカでは、1995年までのデータですと、ペニシリンとセフェムの使用が1対1くらいで、バランスがとれています。日本の場合はセフェムが非常に多くて、8割くらいを占めています。日本では、どうしてセフェムをたくさん使っているかということですが、一剤でどんな菌でもすべて抑えることができる夢の抗生物質を作りたいという製薬会社の動向と、そのような抗生物質に託した臨床家の希望が原因です。1960年代から始まって、だいたい10年おきにセフェムの改良が進んだわけです。そして第四世代にいたっては、本当にどんな菌種でも殺してしまうというセフェムが出来上がりました。しかし残念なことにこれは研究室の中に保存されている標準株に対して強いだけであり、実際の臨床では MRSA, 肺炎球菌, 腸球菌あ

るいはグラム陰性菌等において、新しい耐性のメカニズムも出てきて、今や耐性菌の時代になってしまいました。セフェムは一剤ですべての菌を倒すことが出来なくなっており、現実のほうがやはり非常に厳しいのです。

1980年の前半に第三世代のセフェムというのが非常によく開発されて使われるようになったのですが、日本ではちょうどその時から MRSA が圧倒的に増えてきたわけです。術後感染予防にも随分使いました。そういうことで MRSA が増えたのだらうといえます。さらに80年代後半になりますと、新しく導入されたイミペネムをも使用して MRSA を治療するというような時代になり、MRSA の耐性がさらに高度化していきました。1987年ぐらいを境にして日本の MRSA は菌株が全く変わっています。その後から現在にかけて、多剤耐性、高度耐性という特徴をもって、これを病院から追いだすことは殆どできないような状態になっています。この MRSA を調べてみると韓国、アメリカにあるものと同じで、この MRSA 株から、さらにバンコマイシン耐性菌というのが出てきます。

国別に比較すると、セフェムが非常によく使われているスペイン、アメリカ、日本、韓国では、MRSA の問題が非常に大きく、セフェムとかニューキノロンとかの新しい抗菌薬を使わないデンマーク、ノルウェー、スウェーデン、フィンランドでは、MRSA の問題は殆どありません。しかしバカンス等で旅行者が周囲のフランス、イタリア、スペインから MRSA を持

ち込んできます。これらの国の院内感染対策は非常に変わっていて、MRSAを持った患者は病院の中に入れません。患者さんは他の糖尿病とかで入院したくてもMRSAがくっついているために、一般病棟には入院が出来ないというような状況になります（隔離された状態）。ですから基礎疾患の検査や治療が思うようにできず、悪化することもあって非常に難しい状況になる場合もあります。現在MRSAは、ますます除菌しにくくなってきていますから、今後の成り行きでは、いずれ地球上からMRSAがない国がなくなってしまう可能性があります。

一方、抗生物質を使わなければ大丈夫なのかということと必ずしもそうではありません。マレーシアでは、抗生物質を殆ど使っていませんけども、それでもMRSAの問題が結構沢山あります。病院が古く、院内感染対策が上手にできないのです。ですからMRSAの問題は二つあって、抗生物質の使い方と、もう一つは、院内感染対策です。アメリカは院内感染対策をしっかりやっています。しかしもはやMRSAの検出率の上昇を防ぐことが出来ない状態になっています。80年代の半ばからMRSAがどんどん増えています。感染対策はしっかりやっていますが、抗生物質を世界一たくさん使っています。しかも静注剤の一位も二位も第三世代のセフェムなのです。日本が80年代前半でやっただと同じことを現在アメリカがやっています。残念な事にMRSAは、第三世代セフェムなどを使っている環境ではどんどん増えてきますので院内感染対策をやろうと思ってもMRSAの数が多すぎるという状態になってうまくコントロールができないのです。アメリカでは、バンコマイシンの使用量が1985年から1997年にかけて6倍ぐらいになっています。それだけバンコマイシンが治療に使われているということもあるし、また逆にこれだけバンコマイシンの使用量を増やしてもMRSAをコントロールできないということでもあります。つまりバンコマイシ

ンの効き方が弱くなってきているということです。

セフェムもペニシリンも非常にいい薬なので、特徴を知って使い分ける必要があるということになります。セフェムというのは本来抗グラム陰性菌用に開発された薬なので、グラム陰性菌にはしっかり使ったほうがいいです。大腸菌、インフルエンザ菌は、セフェムのほうがよく効きます。緑膿菌も同様です。ペニシリンというのはグラム陽性菌には非常に強く、セフェムより圧倒的に強いのです。ですから肺炎球菌、ぶどう球菌、腸球菌に対してはペニシリンが有効でセフェムでは耐性菌がどんどんできて、あまり効果がありません。セフェムのもう一つの性質は、ペニシリンと違ってどんどん夢の抗生物質を追ってきたのでどんな菌種にも効くということで広域スペクトラムという特徴を持っています。われわれの体の中にはたくさんの常在菌がいます。お腹の中だけで400菌種以上あると言われています。常在菌は残念なことに抗生物質に感受性です。常在菌がたくさん破壊されますと、そこに耐性菌が定着して増えます。ですから広域スペクトラムのセフェムを使うには非常に難しい状況に現在はなっていて、耐性菌はいたるところにいます。

以前に抗菌薬Aを使用するとAに対する耐性菌が増えるというお話をしましたが、今度は少し様子が違って抗菌薬Aを使用した時に抗菌薬Bに対する耐性菌が蔓延するということがあります。A、Bは違う種類の抗菌薬なのに起こります。その例としてバンコマイシン耐性の黄色ぶどう球菌のお話をします。MRSAの中にはバンコマイシンの低感受性菌をどんどん生みだす菌株があって、ヘテロ耐性株と呼ばれます。ヘテロ耐性菌が増えるだけでも、その病院ではバンコマイシンの切れ味が鈍ってます。ヘテロ耐性菌を検出するには、良く使われるMIC（最小阻止濃度）測定ではなくて、もっと感度のいいポピュレーション解析を使います。

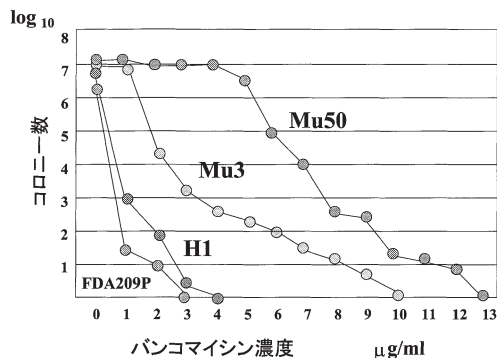


Fig. 1 各種黄色ブドウ球菌株に対するバンコマイシンの発育阻止濃度

図1の縦軸は菌の数です。横軸がバンコマイシンの濃度を細かくとっています。バンコマイシンは、普通の黄色ブドウ球菌ですと 10^6 の菌を3mg/Lという濃度でほぼ完全に抑えることができます。MRSAになるとちょっとそれよりも手ごわくなるのですが、それでも4mg/Lという濃度です。これで完全に 10^7 ぐらいの菌を抑えることができます。肺炎、あるいは中耳炎は 10^7 ぐらいの菌はICCの喀痰中にいます。それを完全に抑えるかどうかというのが臨床的な治療効果ということでもっと大事になってきます。ちなみにH1という菌のMICは1mg/Lです。感受性ですけれども、中には2とか3とかいうところでも生える菌が 10^7 の中にはいます。これがヘテロ耐性菌といわれる状態です。Mu3という菌のMICは2mg/Lです。バンコマイシンの2mg/Lで抑えられるというデータが最小阻止濃度では出てくるのですが、3でも4でも5でも6でも7…8…9…でも生え菌がいます。そういう菌が 10^7 の中にいるというのがヘテロ耐性ということです。4mg/Lという濃度で生えてくる菌をとってもう一回ポピュレーション解析をすると、今度は4mg/Lという濃度では100パーセントの菌が生えるという状態になります。これが臨床で分離されたMu50という菌のポピュレーションカーブと同じになります。つまりMu3からMu50は生じ

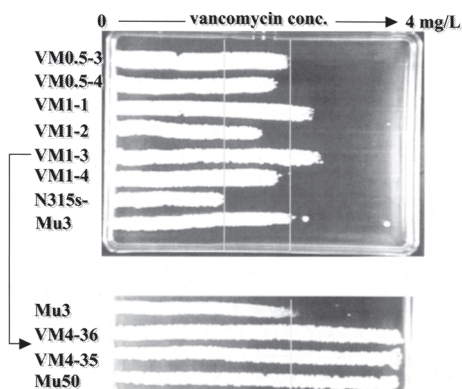


Fig. 2 Two-Step Emergence of L-VRSA (VISA)

ます。Mu3はMu50のプリカーサ（前駆細胞株）というわけです。4とか5というバンコマイシンの濃度というのは、バンコマイシン治療中の患者さんの体内組織で達成できる最大の移行濃度の目安になります。肺炎の場合はヘテロ耐性菌も立派に治療に抵抗します。それはバンコマイシンの肺組織移行が2~3 mg/Lと低いためと考えられます。

日本で現在蔓延しているMRSAは、全国ほとんど一律で、そこからは簡単にバンコマイシン耐性菌がとれます。図2の寒天平板では、左から右にかけてバンコマイシンの濃度勾配ができていて、一番左が0、一番右端は4という濃度にしてあります。その上に菌を一筆書きで菌をぬると、バンコマイシンの濃度が高いところでは菌は生えません。N315という菌は日本の代表株でバンコマイシンが効く菌ですが、その中でバンコマイシン0.5とか1という濃度で生える菌をとってくと当然のことのようにもって右のほうに生えてくるわけです。それと同じものが臨床分離株のヘテロ耐性菌です。もう一回今度は少し高い濃度の4ぐらいの濃度のバンコマイシンで選択すると、ヘテロ耐性からさらに高度耐性までつまり一番右端まで生える菌になります。それがMu50という臨床分離株に

相当します。つまり、たった2ステップで、バンコマイシン耐性菌ができあがります。

透過電子顕微鏡で調べると、耐性菌というのは細胞壁が分厚くなっていてバンコマイシンに対抗しています。感受性菌は細胞壁が薄く、ヘテロ耐性菌というのはその中間ぐらいの厚さになります。バンコマイシンがどういふふうにして効くのかということの説明します。細胞壁を作っている構成要素というのは2つのアミノ糖と10個のアミノ酸できあがっています。これが積み重ねられて細胞壁というよろいを作っています。その鏝にD-アラニン-D-アラニンという構造があり、それにバンコマイシンがくっつくのです。ちなみにペニシリン・セフェム薬というのは、このD-アラニン-D-アラニン、という二つのアミノ酸のそっくりさんになっていて、構造アナログということになっています。菌の細胞質は、浸透圧にして7~20気圧ぐらいの圧力があります。それが1気圧の中で爆発して死なない為にこういうよろいをかぶる必要があります。細胞壁とはよろいです。これをレンガの壁に例えると、レンガを連結するレンガ職人が二人いて、それがトランスグリコシレースという最初に働く酵素、二番目がPBP (penicillin-binding protein) と呼ばれるペニシリン結合タンパクです。まず、トランスグリコシレースがこのレンガのアミノ糖のところを一次元連結するのです。PBPがそれをさらに、もうすでにできあがっている細胞壁と横に連結していきます。その時にこのPBPはD-アラニン-D-アラニンというところを認識してその真ん中を切って、その二番目のアラニンを横から出ているペンタグリシン鎖(5つのグリシンの鎖)と連結してよろいを完成するわけです。バンコマイシンはこのよろいをかいくぐって入ってきて、このD-アラニン-D-アラニンにくっつくのです。そうするとトランスグリコシレースはこのバンコマイシンのついたレンガは使えないので、ここで細胞壁の合成が止まり、内容物が飛び出し

て爆発して菌が死ぬわけです。しかし、バンコマイシン耐性菌は、非常に細胞壁が厚くなって、それをかいくぐって入ってくるだけでも大変ですけれども、これだけの細胞壁を作るためにレンガの供給量が非常に増えて、レンガ職人の数が増えています。この職人の最初のほうが一生懸命働いていて、レンガが連なってできて、D-アラニン-D-アラニンという構造がどんどんできるわりには、PBPが働かないために、その間を切ってくれないのです。ですからD-アラニン-D-アラニンができあがった細胞壁にたくさん残り、それにバンコマイシンがついてしまい、細胞壁の中で戦線離脱して、それ以上中に入っていけなくなってしまうのです。こういうのをアフィニティトラップ(affinity trapping)といいます。つまり細胞壁の中にバンコマイシンがたくさんトラップされてしまい、その作用点まで到達できず、バンコマイシン耐性となるのです。

さて、Aという抗生物質を使ってBに耐性になるという現象をこのメカニズムを使って説明します。例えば、カルバペネムを使って治療する時、そこにMRSAがいれば当然MRSAにカルバペネムが作用するわけですが、そのことによってバンコマイシン耐性ができてしまうのです。すべてではありませんが大体10パーセントぐらいのイミペネム高度耐性菌はバンコマイシンの耐性度も上がってしまいます。こういうことが起きてしまいます。ポピュレーション解析で調べると、イミペネム8mg/Lぐらいでイミペネムに低い耐性度のMRSAを選択するとイミペネム高度耐性菌になります。この場合はイミペネムの16mg/Lという濃度で100パーセントの菌が生えます。つまり10⁷個がそのまま生えてしまうのです。もともとはそうではなくて、中等度耐性といいますが16という濃度だと99.99パーセントの菌は死んでしまい、高々1000個ぐらいは残る。これもヘテロ耐性です。イミペネムヘテロ耐性菌と呼びま

す。で、実際にこのような菌による感染症をイミペネムで治療すると高度耐性菌になります。その場合、同時にこの菌はテイコプラニン（タゴシト）に対して、耐性になります。

細胞壁の合成というのは、まずレンガを細胞の中で組み立てて、レンガを運ぶ職人が、細胞の外に運んできます。それを二人の細胞壁の合成の職人が細胞壁の合成をするということであり、PBPがD-アラニン-D-アラニンを認識してその真ん中を切り、その端をグリシンと連結して細胞壁を完成するのですが、そのときにペニシリンを投与をしますと、PBPは間違えて、そのペニシリンをD-アラニン-D-アラニンだと思って掴んでしまいます。するとこのβ-ラクタムが共有結合をして、放れなくなってしまいます。それでこのPBPが失活します。もう細胞壁の合成が出来なくなり、菌は爆発して死ぬわけです。MRSAの場合はどうしてβ-ラクタムで死なないのかという、このPBPが一風変わっていて、本来黄色ぶどう球菌は、β-ラクタムをちゃんとつかみますが、MRSAのPBP2'というのは、このβ-ラクタムをなかなか上手く掴んでくれないんです。結合親和性が低いという表現をします。それはどこから来たかという他の菌種からもらってきて使います。ペニシリン耐性肺炎球菌 PRSPも同じことです。モザイクのPBPあるいはキメラ状のPBPといいます。こちらはごっそり輸入ではなく、自分で作ります。少し違った菌種から一部遺伝子を貰って、遺伝子の組みかえをおこして、つぎはぎだらけのPBP遺伝子を作って、その場合、PBPタンパクのレンガをつかむところが変化をして、レンガには結合親和性がある、β-ラクタムへの親和性がなくなると、PRSPという状態になるのです。非常に効率が悪いんですけども、いったん出来上がるとあとは、増えるのは簡単で、全世界に蔓延しています。MRSAの場合は本来の黄色ぶどう球菌のPBPは全部失活していますけれども、

外来性のPBP2'が上手いこと働いてD-アラニン-D-アラニンを認識をし、セフェムが高濃度あってもそれをつかまない。ですから細胞壁の合成は進みます。

PBP2'は、ペニシリン・セフェムには結合親和性が極めて低いのですが、D-アラニン-D-アラニンに対する親和性もけっこう低そうです。そうすると、つまりMRSAは効率が非常に悪いPBPを使って細胞壁を合成をすることになります。一方先ほど言いましたように、バンコマイシン耐性菌は、供給過剰というぐらいにレンガを供給しています。その場合、結合親和性の低いPBP2'の非効率をある程度埋め合わせできます。つまり、レンガの供給を上昇するような突然変異がおきると、PBP2'の働きが助けられ、ペニシリン・セフェムに高度耐性となり、それと同時に細胞壁が分厚くなるので、バンコマイシンの耐性も上がることになります。つまり、イミペネムに耐性、バンコマイシンのヘテロ耐性という状態になります。ですからペニシリン・セフェムを使って、こういう状態を作ってしまうとバンコマイシンの効きも悪くなります。

以上のことから、バンコマイシン耐性を減らそうと思案するとたいへんです。むしろMRSAそのものを減らすということを考えればいいのであります。MRSAをどうやってコントロールすればいいかということですが、これはペニシリンとセフェムの使用のバランスをとるということと、抗生物質の使用量のコントロール、すなわち、絶対量を減らすことです。東大分院で90年から95年にかけて、術後感染予防で使われているセフェムを減らしたところ、MRSAの検出がほとんどゼロになってしまいました。病院にはMSSAを持ち込む患者さん、常在菌としてMSSAを持っていない患者さんも入ってきます。そうすると病院の中でMRSAをもった患者さんが待ち受けていて、お互いに菌をあげたり、貰ったりのキャッチボー

ルが始まります。その菌の水平移動をカットするのが手洗いによる院内感染対策です。もう一つ、病院の中で使われている抗生物質を2種類（ドラッグ1、ドラッグ2）あると考えて、それをどの程度使うかということでMRSAの消長をみます。ドラッグ1というのは、このMRSAには全く効かないセフェムです。ドラッグ2というのはMRSAに対する特効薬。特効薬の定義は、これを使うとその患者さんからMRSAが除菌されるという、殺菌力を持った抗生物質です。バンコマイシンはこれに当たりません。除菌が出来ません。そういう特効薬があったとすれば当然それを使うと、たった40日でMRSAはゼロになります。現在、特効薬がないからこれが実現できなのです。院内感染対策だけで手洗いを一生懸命して、菌の伝達を30パーセント少なくしてもほとんど効果がありません。10パーセント減るだけで、ですから抗生物質の対策がなければ院内感染対策だけではMRSAは減らせないのです。ところがセフェムの使用量を例えば半分にしますと、かなりの効果があって、20ポイントぐらいは下がります。それプラス手洗いということをする。これを10ポイント以下にするということが出来ます。ですから手洗いをしながら、しっかり院内感染対策をしながら、抗生物質も二分の一位にすれば先ほどの東大の分院のような結果が得られるということになります。ただ問題は、MRSAを持ち込まないという過程が一つ入ります。これがもしプラスになると、先ほどの数学モデルは全部つぶれます。ですから病院の中でいくら院内感染対策をやっても、手洗いをいくらやっても、抗生物質をいくら注意をしても、病院の中からMRSAをなくすことは出来ません。ちょっと考えればあたり前のことです。外からどんどん持ち込まれますから、どうしようもないです。

病院の外で実はどんどんMRSAが増えていくということがこの数年全世界でわかるように

なっていて、有名なのはミネソタやノースダコタの4例の小児の症例です。独立の症例で、子供達はみんな肺血症、あるいは重症の肺炎を起こして判で押したようにみんなセフェムを点滴静注されていますが、全部効きません。それで2~3週間でみんな死亡したという、その原因は実はMRSAでした。その菌を、調べるといろいろな抗生物質が効きますが、β-ラクタムだけが効きません。それを分子疫学的方法で調べてみると、黄色ぶどう球菌というのは、ある特定の一点にいろんな遺伝情報を取り込むという、システムを持っています。あたかもスパイのようにいろんなところに派遣しておいたDNAの断片（カセット染色体SCCmecと呼びます）の上にいろんな有用な遺伝子を捕まえて、ストックしておくことができます。実はMRSAはMSSAの借りの姿です。抗生物質が環境に多いとMRSAになっていて、我々が抗生物質は今後いっさい使いませんということになると、MRSAは、カセット染色体を捨ててしまってもとのいろいろな抗生物質に効く昔のMSSAに戻ります。試験管の中ではこういうことを一晩でおこなうことができます。多剤耐性を与えるようなカセットは病院の中でいっぱいあるのですが、病院の外のMRSAの染色体に入っているカセットは全く無駄がなくて、このカセットを運転して、染色体の中に入れこむために必要な組み換え酵素の遺伝子（cassette chromosome recombinase: ccr）と、メチシリン耐性遺伝子mecAのみを運ぶ小さなカセットです。つまり、病院の外と中のMRSAは、お互いに種類が違うということがわかりました。更に、染色体全体の遺伝型を決めることも出来ます。病院の中のMRSAは実は5種類くらいしかないのです。黄色ぶどう球菌からMRSAになるのですが、過去5種類ほどの黄色ぶどう球菌しかMRSAになっていません。ところが病院の外のMRSAでは、ほんの少しだけ調べてみても、いろんな種類の黄色ぶどう球菌から

MRSA ができあがっているということがわかって、つまり病院の外では、我々の常在菌の黄色ぶどう球菌がどんどん MRSA に現在変わりつつあるということがわかってきました。

我々が風邪とかちょっとした肺炎とか気管支炎で使う抗生物質というのは、圧倒的にセフェムが多くて、ペニシリンはほとんど使いません。大人の場合はキノロンも入ってきますが、子供の場合はセフェム、マクロライドぐらいしかありません。こういうふうには、意外と気がつきませんが、実は病院の中よりもはるかにたくさんの抗生物質を病院の外で使っています。病院の外の MRSA はこれにさえ耐性になっていけば、非常に有利な状況になるのでアミノ配糖体とかテトラサイクリンに耐性になる必要はないのです。

全国の保育園で、6歳以下の子供達を調べますと、5パーセントぐらいの健康な子供達が MRSA をもっています。それ自体病院内に匹敵するほどの数字で、本来なら驚く数字と思いますが、なんと40パーセントの子供達がメチシリン耐性の表皮ぶどう球菌をもっています。そのカセット染色体は先ほど言いました小型の病院の外で蔓延するカセット染色体です。

耐性菌の時代の化学療法というのは、 β -ラクタムを大切にすることだと思います。すなわち、使いすぎないということです。今の耐性菌の問題はすべてこの β -ラクタムが効かないことにあります。本来抗生物質は2種類あって殺菌力があり、除菌できるいわゆる特效薬と、そうでない静菌的なものです。ところが先ほどお見せしたように、軽症のあるいは中等症の外来の治療においても、セフェムを我々は贅沢に使っています。今まではそれでよかったのですが、今はこういう贅沢な使い方ができません。儉約しないといけないのです。白血球数がしっかりしている、機能がしっかりしている、そういう患者さんの場合は静菌的な薬を適材適所で使うべきであります。非 β -ラクタムで処理をします。

本当に重症で白血球がゼロの状態の患者さんと共に、 β -ラクタムが効かないと困るわけです。この場合、白血球は協力してくれないわけですから、そのために β -ラクタムをとっておかないといけない。更に市中肺炎なんかもそうですが、肺炎球菌やインフルエンザ菌はともかくとして、クラミジア、マイコプラズマとかは β -ラクタムは本来効かない相手です。市中肺炎の三分の一ぐらいはこれらの菌が占めていますので、それに対してさえセフェムを使っていくのは贅沢というより間違った処方だということになります。ということで中等症以下では非 β -ラクタムで対応するよう提言します。あともう一つは患者の生態防御能を高めるためにつまり白血球機能をしっかりもたしてこそ、静菌的な薬というのは役に立つので、やはり安静にして栄養をとって、風邪を寝て治してほしいです。ストレスを避けてという指示を与えることも、大切でしょう。

最後に抗菌薬は適剤適所で、それぞれの特徴を活かして、大切に使用することが耐性菌の時代の化学療法として最も重要であると考えます。