

## 第 34 回麻布環境科学研究会 市民公開講座 2

## 薬の効かない感染症 ―多剤耐性菌について―

和田 真太郎

一般財団法人東京顕微鏡院 食と環境の科学センター

## はじめに

人は病気になると病院に行き診察を受ける。医者は患者の症状をみて多くの薬の中から適切なものを選択し処方する。医者の方で処方する薬には様々な効果を持つものがあり、熱を下げるもの、痛みを和らげるもの、炎症を抑えるもの、そして病因物質を殺すもの等である。この病因物質を殺す効果のある薬が抗生物質である。病因物質には細菌、ウイルスなど様々なものがあり、対象となる病因物質によって処方される抗生物質も変わってくる。

抗生物質によって病因物質がいなくなると病気は徐々に治癒に向かっていくことになるが、近年これら抗生物質が効かない細菌が認められるようになり、大きな社会問題となってきた。これが耐性菌である。医療の現場では最初に処方した抗生物質（第一選択剤）で効果が認められない場合、第二、第三の選択剤といった形で異なる抗生物質を処方しているが中には複数の抗生物質が効かない多剤耐性菌の出現も認められており大きな注目が集められている。

## 抗生物質とは

抗生物質は 1928 年にフレミングがアオカビからペニシリンを発見して以来、様々な薬が発見・開発され、その構造や作用機序の違いから複数種類の系統として分類されている。代表的なものとしてペニシリンを含む  $\beta$  ラクタム系、アミノグリコシド系、マクロライド系、テトラサイクリン系、合成抗菌剤であるキノロン系、ニューキノロン系などがある。

作用機序としてはタンパク合成や DNA の複製を阻害して増殖を抑えるマクロライド系やキノロン系、ニューキノロン系、細胞壁に作用する  $\beta$  ラクタム系などがあり、それぞれの抗生物質の種類により効果を示す細菌に違いがみられる。

## 薬剤耐性菌の出現と耐性機構

薬剤耐性菌として有名な菌として MRSA がある。この菌はメチシリン耐性黄色ブドウ球菌の略であり、病院内での院内感染の原因菌として問題となっている。同様に VRE、この菌はバンコマイシン耐性腸球菌の略であり、この菌も院内感染で問題となっている。本来、黄色ブドウ球菌や腸球菌といった細菌は環境や人の皮膚・体内など至るところに存在している細菌であり、病気を起こす力も強くない。健康人はこのような菌に感染しても人が本来持っている免疫機構によって体は守られる。しかし、免疫力の低下した人に感染すると日和見感染を起こすことがあり、病院ではそのような患者が多くいるため院内感染として問題が起こることになる。

近年、基質特異性拡張型  $\beta$  ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌の出現が世界中で注目を集めている。ESBL 産生菌は腸内細菌をはじめとしたグラム陰性桿菌に多く認められ、複数のタイプが世界各地から報告されている。

このような薬剤耐性菌はなぜ出現するかということには様々な原因が挙げられる。抗生物質の乱用による細菌の耐性化や、投与された薬を途中で飲まなくなるなどの、患者の不適切な服用などでも耐性菌の出現が危惧される。

耐性のメカニズムとしては様々なタイプがあり、薬剤が作用する部位、リボソーム RNA や DNA ジャイレースなどの標的部位が変異することにより耐性化する場合や、薬剤を分解する酵素を産生する遺伝子を獲得する場合などである。この耐性に係る遺伝子がプラスミド上にある場合には、容易に他の細菌へ伝播する恐れもある。

#### 薬剤耐性菌のモニタリング

厚生労働省は全国の医療機関を通じて耐性菌の出現状況のモニタリングを実施している。また、抗生物質は人に対する治療目的以外に、動物用医薬品や飼料添加物として使用されている。実は医療の現場で使用する抗生物質の量よりもはるかに多く、家畜、家禽や水産物などに用いられている。このような畜水産物の生産段階での耐性菌の出現状況のモニタリングに関しては農林水産省が現状の把握に努めている。また、食品安全委員会では食品中の耐性菌の汚染状況の把握に力を入れており、鶏、豚、牛肉を対象に市販品や食肉処理施設などから分離された細菌の耐性菌の状況の調査などを進めている。

#### 薬剤感受性試験法と遺伝子解析

臨床材料や家畜、食品、環境等から分離された細菌は同定された後、各種抗生物質に対する薬剤感受性試験を実施して耐性菌かどうかを確認する。確認方法にはいくつかあるが、主な方法としてはディスク法、寒天平板希釈法、および微量液体希釈法が挙げられ定性検査として耐性、感受性を確認したり、定量検査として最少発育阻止濃度を求めたりする。

遺伝子解析としては耐性菌のリボソーム RNA 遺伝子や DNA ジャイレース遺伝子の突然変異の確認のために PCR-RFLP やシーケンス、ESBL 産生菌などの遺伝子保有の確認やその型別は PCR などで検出する。また、得られた耐性菌を疫学的な解析を行うには PFGE や MLST などの手法が多く用いられている。

#### おわりに

今回の講演では抗生物質の簡単な解説、耐性菌の出現状況、耐性菌の検出のための試験方法などを解説する。薬剤耐性菌と抗生物質は、開発と耐性化を繰り返す、いたちごっこの状態が続いてきた。しかし近年、医療現場および畜水産物の生産の両分野において、抗生物質の乱用を抑えた適正使用についての考え方が進められており、耐性菌を減らすための取り組みが行われている。