

# ヒト医療と畜産領域における抗菌剤の功罪

八木澤守正（日本抗生物質学術協議会）

国内の有力紙が21世紀を迎えるに当たって実施したアンケート調査によると、20世紀に人類が享受した最大の恩恵は“抗生物質の発見”であったとされている。もし、同じ調査で最悪の事柄を質問していたとすれば、“原子爆弾の発明”となっていたのではないかと思う次第である。文頭から結論を述べることになるが、抗菌剤には大きな“功”こそあれ、“罪”は極めて軽微なものである。もし、大きな“罪”を論じるのであれば、それは抗菌剤自体の問題ではなく、抗菌剤を使用する人間側の問題であると考えなければならない。原子爆弾には大きな“罪”こそあれ、“功”は全くないはずであるが、「原子爆弾の投下が無ければ戦争が終結せず、膨大な戦死・戦傷者が出た」などという詭弁で“原子爆弾の功”を唱える人達がいる。その辺りを混同して、抗菌剤の“功”を論じようとすると、「抗菌剤の“罪”を隠蔽するのか」と咎める人達が居るので、困惑することが多い昨今である。

## 1. 20世紀のヒト医療における抗菌剤の“功”

1950年代の後半には、国内でもペニシリン、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、エリスロマイシン、ストレプトマイシンなど、原型とも言える抗生物質が勢揃いし、人々は致命的な感染症の脅威から解放されたと喜んでいた。それらの抗生物質の適応症である肺炎、気管支炎、髄膜炎、腸チフス・パラチフスおよび結核による死亡率（人口10万人当り）の推移を1947年と5年後の1952年と比較してみると、死亡者数が多かった肺炎や気管支炎および結核では半分以下になり、髄膜炎では74%の減少、腸チフス・パラチフ

スでは95%以上の減少となっている。

このような古い統計を引合いに出した理由は、その時代には免疫不全患者とか院内感染というような複雑な背景を考慮に入れずに、抗生物質の“功”を数字で見ることができているからである。当然のことながら、衛生環境とか医療体制というような社会基盤の改善を考慮しなければならないが、それを差し引いても、抗生物質の“功”は大きいと言えよう。

特に当時は、肺炎、髄膜炎、チフスなどの感染症による新生児・乳児・小児の死亡率が高く、1947年の新生児1,000人当りの肺炎および感染性腸炎による死亡数は60人を越えていたが、1970年頃には10人以下となっており、現在では5人以下となっていて正確な統計資料が得られないまでに改善されている。小さい子供達の死亡率が下がるならば、国民の平均寿命が延長するのは当然であり、1970年頃には女性が74歳、男性が70歳に達したのである。その後の平均寿命の延長は感染症の治療とは関係なく、高血圧や糖尿病などの生活習慣病が適切にコントロールされるようになったことに起因しているであろう。

## 2. 21世紀のヒト医療における抗菌剤の“功”

それでは、21世紀を迎えた今日の感染症の制御における抗菌剤の“功”は、どの程度のものだろうか。高齢者、生活習慣病患者、癌治療中の患者、長期臥床患者、集中治療中の患者、エイズ患者などの免疫不全状態に発症する感染症は、半世紀前とは全く様相が異なり、“強毒菌”と呼ばれる真性病原菌が起炎する場合よりも、“弱毒菌”とか“日和見感染菌”と呼ばれるような外因性・内

因性の細菌が起炎する場合が多くなってきている。

外因性の“弱毒菌”の典型は緑膿菌や類緑の環境由来の細菌であり、免疫不全患者のお見舞いの生花に付着していたり、病室内の水回りに棲息していたりして、患者の状態が悪化すると感染して肺炎や敗血症を起炎する。医療行為による外因性の“弱毒菌”感染として問題になるのは、セラチア属やアシネトバクター属などのグラム陰性桿菌による敗血症であるが、診断が遅れたり抗菌剤の選択を誤ったりすると不幸な転帰になる。そのような院内発症型のグラム陰性桿菌感染症に対しては、耐性菌感染症例を含めて、既存の注射用抗菌剤のうちの第3世代セフェム系13品目、第4世代セフェム系4品目、カルバペネム系4品目、モノバクタム系2品目、 $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤配合剤3品目、アミノグリコシド系8品目、テトラサイクリン系1品目およびフルオロキノロン系2品目を、単独または併用で適応することにより、少なくとも85%以上の有効な治療が行える状況である。

一方、外因性の“強毒菌”の典型は、院内感染の主要な起炎菌であるメチシリン・セフェム耐性の黄色ブドウ球菌(MRSA)であるが、その院内伝播は主として医療従事者の白衣の袖口や手掌に付着した菌体が免疫不全患者に移行することであり、定着したMRSAは患者の状況次第で予期しないような重症感染を起炎する。国内の医療機関で分離される黄色ブドウ球菌の6割はMRSAであるとされているが、その分離源は感染症患者であり、何らかの抗菌剤治療を受けていれば感受性の黄色ブドウ球菌は除菌されており、残存する黄色ブドウ球菌の半分以上がMRSAであることは驚くにはあたらない。MRSAが定着(コロニゼーション)しているだけの状態では、抗MRSA薬による除菌は行わないことが常識になっており、感染症状が確実であればバンコマイシンやテイコプラニンによる治療が有効であるし、日本にはアルベカシンという治療薬もある。鼻腔に定着しているMRSAは、必要に応じてムピロシンにより除菌すれば良い。実際の医療の現場に問合せてみると、確実にMRSA感染によると診断される死亡

例の少なさに驚かされる。医療訴訟の問題や医療機関の評判という問題があり、MRSA死亡例数を言明するのが憚られるのかも知れないが、実際には、強力な抗菌剤療法を含めての集中的治療を施さなければならないような背景の悪い患者が死亡の転帰となった時に、残存している細菌はMRSAだけであったという場合が多いのであろう。

このように記述すると、21世紀の細菌感染症の問題点は院内感染だけであり、その対応は既存の抗菌剤だけで十分であると誤解されるかも知れないが、上述したようにグラム陰性桿菌感染症に対しては15%ほど対応が不十分であるし、少数ながらもMRSA死亡例があることも事実であり、有効な新規抗菌剤の開発が強く望まれているのである。

### 3. 市中感染における抗菌剤の“功”

時代を50年前に戻すと、小学校の教室では青鼻を垂らした子供が何人か居たし、耳の裏に鼓膜切開の傷痕のある子供が居た。赤痢の発生で町中が消毒臭に包まれているとか、猩紅熱で学級閉鎖というニュースも珍しくはなかった。咽頭・喉頭炎の後は、注意していないと腎臓が悪くなるということも言われていた。泥んこ遊びで切り傷を負ったら破傷風やガス壊疽が怖いということも耳が痛いほど聞かされたし、顔面の鼻を中心とする手掌の範囲に化膿性の腫れ物ができると大騒ぎしたものである。風邪をこじらせての肺炎は時として致命的なものであったし、悪い遊びで貰った淋疾や梅毒も困りものであった。

そのような様相が一変した全ての要因が抗菌剤の“功”とは言えないにせよ、既存の抗菌剤の品揃えからすれば、何れも十分に対応することができる市中感染症である。1996年の夏場に全国を恐怖に陥れた腸管出血性大腸菌O157による集団感染では、見識不足でセファクロルが処方された症例の予後は極めて悪く、適切なホスホマイシン経口剤が早期に処方された症例の予後は極めて良かったことを知る必要がある。昨今のペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)による幼児の中耳炎に対しては、安心して投与できる経口抗菌剤は限られて

いる。見識不足により不適切な抗菌剤を処方するならば、難治化・慢性化して頻繁に再発するようになり、入院してカルバペネム系注射剤による治療を施さなければならなくなる。経口用のβ-ラクタム系にはセフェム系 15 品目、ペニシリン系 8 品目、ペネム系 1 品目、β-ラクタマーゼ阻害剤の配合剤とエステル化合物が各々 1 品目あるが、それらの中で PRSP に有効性が期待できるのは 3~4 品目しかないのである。

#### 4. ヒト医療における抗菌剤の“罪”

抗菌剤の“罪”を考える時、第一に挙げられることは“抗菌剤への過信”であろう。その過信が、初期のウイルス性感冒に対する不必要な抗菌剤投与になったり、医療従事者の手洗いの不履行になったりするるのである。抗菌剤は適切な症例に対して処方するならば確実に功を奏するものであるが、不適切な症例に対して見識不足で乱用されるならば、無効であるばかりではなく、副作用とか耐性菌の顕在化というような、厄介な問題を起すことになるのである。細菌感染症は時代と共に変貌しており、疾患や患者により起炎菌の種類や薬剤感受性が異なるので、急性症状の場合には経験に基づく(エンペリック)抗菌剤の選択が決め手になるし、慢性症状の場合には細菌学的検査の結果に従った適切な抗菌剤選択が必要になるのである。“最近の抗菌剤は、どれもが同じように効く”というような“抗菌剤への過信”が、昨今の細菌感染症の治療を困難にしている第一要因であると思われる。

第二には、抗菌剤自体の“罪”を考えなければならない。抗菌剤は、天然の抗生物質であっても全合成による化学療法剤であっても、本来は人体には異物の化合物である。そのような化合物を、1日に数百ミリグラムから数グラムも服用したり血管中に直接注入されたりするのであるから、人体が反応しない訳はないのである。血中蛋白との結合は起こるし、肝臓では異物代謝機能が動員されることになる。抗菌剤が人体にとって安全であるということは全くなく、人体反応が比較的起きにくい用法・用量で対象とする病原菌を抑制しよ

うという、選択毒性に基づく療法なのである。例えば、“β-ラクタム系は細菌の細胞壁合成のみに働くので安全である”ということは迷信であり、昨今の同系の抗菌剤ではマウスやラットにおける急性毒性(単回投与毒性)試験で有意な値が得られるのである。近年の細菌感染症治療で20%以上と言われるほど繁用されているフルオロキノロン系抗菌剤は、“副作用のデパート”と酷評されるほど多種多様な人体反応を引き起こす。それ自体でも皮膚症状、神経症状、光線過敏症などを誘起するものがあるが、各種の医薬品との併用による相互作用として心悸異常、横紋筋融解、血糖値異常などの発生が報告されている。使用されている対象が数十万~数百万という膨大な症例数であるので、発生率は極めて低いのであるが、本質的に安全であると考えれば、予期しない副作用で困窮することとなる。安易な投与を慎み、適切な症例に対してのみ適切な期間の処方が必要である。

第三には、抗菌剤の本来の作用が“罪”となることが挙げられる。初期のペニシリンの時代から“菌交代症”と呼ばれていたが、当該抗菌剤に感受性の病原菌が死滅した後に、本来は二次的・三次的な病原細菌やカビが繁殖して感染症状を呈する場合がある。それ故、抗菌剤の開発の主要な目的として、広範囲な菌種に対して強力な活性を示す物質が探求されてきた。いわゆる第3世代セフェム系やカルバペネム系、フルオロキノロン系などが広域抗菌剤の典型であるが、それらの抗菌剤は人体にとって有益とされている腸管内の常在細菌(正常フローラ)をも殺滅してしまい、その結果として、本来の人体に備わっている腸管免疫系が崩壊すると言われている。MRSA 腸管感染症や、バンコマイシン耐性腸球菌(VRE)感染症の主な要因は、広域抗菌剤による腸管免疫系崩壊であるという学説もある。

第四には、抗菌剤による耐性菌の顕在化が挙げられる。細菌は短時間のうちに分裂を繰り返し、対数期から定常期に入ると1mL当り10億個のオーダーに達する。そして分裂を繰り返すうちに100万分の1の頻度で突然変異が生じると言われている。その突然変異が、たまたま特定の抗菌剤

に対する感受性を低下させるような変異であれば、そこで自然耐性菌が生じることになる。この段階までは細菌の本来の性質であり抗菌剤には何ら“罪”はないが、そのような自然耐性菌の混在するような感染症例に対して当該抗菌剤を投与するならば感受性菌は死滅するが、僅かに存在する自然耐性菌のみが生存することとなる。通常自然耐性菌は、その耐性機序が自身の増殖には不利である場合が多く、感染症の起炎性も低いとされているが、たまたま起炎性が保持されている自然耐性菌が残存するならば、それらは耐性菌感染症の起炎菌となってしまう。その典型が MRSA や PRSP であると考えられている。最近の抗菌化学療法においては、耐性菌を残存させないような薬力学的考慮に基づく投与方法が提唱されており、“変異抑制濃度 (mutant preventive concentration)” や “変異選択域 (mutant selective window)” という考え方が一般的になりつつある。抗菌化学療法を施す以上は、薬力学に基づく用法・用量により短期間に確実に起炎菌を死滅させ、耐性菌の顕在化を防ぐというアプローチである。

このように抗菌剤の“罪”を列挙してみると、序文に述べた“抗菌剤を使用する人間側の問題”が大きいことに納得されると思われる。従来の日本の大学医学部には感染症を専門とする講座がなく、感染症と抗菌化学療法に関する教育は内科学の一端として短時間の講義しか実施されてこなかったことが反省され、最近では感染症学や感染症制御を標榜する講座が増加している。人間側の問題が解決されるならば、抗菌剤の“罪”は軽減されて、医薬品一般に考えられているような“危険／利益 (risk-benefit)”として論じられるようになるのであらうと思われる。

## 5. 畜産における抗菌剤の“功”と“罪”

動物用抗菌剤と抗菌性飼料添加物の歴史と未来的な夢については、ご専門の先生方による論説に譲るが、本節では昨今の世界的な耐性菌論議に関する私見を述べてみたい。

放牧場で飼育されている乳牛や肉牛を見る機会が少なくなり、丸太製の囲いの中で地面に置かれ

た桶から残飯を争って食べている汚れた豚を見ることは全くなくなった。金網の囲いの片隅に薄暗いコーナーを設けて産卵させ、時には広い草むらに放って地中のミズなどを啄ませるような養鶏場は、“〇〇地鶏”というような銘柄鶏肉・鶏卵の生産地にしか存続していないのであらう。50年前の牛・豚・鶏は、今ほど数は多くなく肥えてはいなかったが、自然環境の中で健全に育っていたと思われる。牛・豚・鶏の何れもが嚴重に管理された畜舎に閉じ込められ、飼育面積（体積）当りの飼育数や畜産物換算での効率で語られるようになってから何年が経過したのであらうか。その間に、日本人の平均身長はどれほど伸び平均体重はどれほど増えたのであらうか。そして、“飽食の時代”と呼ばれるような食べ残しは、どのような推移を辿ったのであらうか。少なくとも、今日の日本においては“栄養失調”という言葉は死語になったことは間違いがない。そして、効率良く飼育されている牛・豚・鶏は環境の変化や疾病に対してひ弱になったのである。

今日の日本には通年で乳牛 170 万頭、肉牛 280 万頭、豚 1800 万頭、産卵鶏 1 億 3700 万羽、ブロイラー 6 億羽が飼育されていると伝えられている。それでも不足している牛肉は、6 割近くを輸入に頼っていることが米国における BSE 発生のニュースに伴って報道されたので、国民の多くが驚いたことと思われる。狭い国土で、汚物処理や環境への異臭の排出に留意しながら、安全な国産畜産物の供給に腐心している畜産家にとっては、患畜の発生と感染症の蔓延は致命的なものである。健全に飼育された家畜から生産される畜産物こそ国民が求めるものであり、それには飼育の全ての段階を検分可能である国内の畜産家による生産に頼らなければならないのである。感染症の予防にはワクチンが有効ではあるが、多くの細菌感染症に対するワクチンは未開発であったり効果が不十分であったりする。必然的に、今日の国内の畜産における細菌感染症のコントロールには動物用抗菌剤と抗菌性飼料添加物の使用が不可欠になっている。

抗菌剤や抗菌性飼料添加物が本来の適応から外れて使用されたり、規定されている用法・用量を

逸脱して使用されたりすることは論外であり、そのような違反例には断固とした処罰が与えられるべきであるが、規定に従って適切に使用されている現状に対してまで“家畜由来の耐性菌がヒトの医療を脅かす”という論旨で攻撃を加えてくる人達には困惑を禁じ得ないのである。“原発の要らない人々”は真夏の冷房を我慢して省エネに努めているのであれば、“動物抗菌剤の要らない人々”はベジタリアン生活に努めなければ言動の不一致になるし、仮に抗菌剤抜きで飼育された家畜由来の畜産物のみを食するのであれば、エンゲル係数の急上昇に耐えねばならず、一切の外食は不可能になると思われる。

動物用抗菌剤と抗菌性飼料添加物が我々日本人に与えてくれた恩恵は計り知れないものであり、乳幼児の死亡率が著しく改善された大きな要因になっている。畜産物中への抗菌性物質の残留は厳しい規制の下に厳重に監視されており、畜産物に残留する抗菌剤が人体内で耐性菌を顕在化させることなどあり得ないし、畜舎環境における細菌の耐性化も監視されており、耐性菌が畜産従業員に定着しているという事実もない。今後、家畜への抗菌性物質の投与による耐性菌の顕在化と、そのような耐性菌がヒト医療へ及ぼす影響に関するリスクアナリシス法が確立するならば、上述した“risk-benefit”という概念が畜産領域でも適用されることになると思われる。

畜産における抗菌剤の“罪”を敢えて挙げるならば、対象が経済動物であるという理由から廉価でなければならず、必然的に活性の低い旧型の薬剤が依然として使用されていることであろう。家畜はヒトのように免疫不全な状態にはないと言われるが、限られた空間に効率良く飼育されている状況は、常にストレスが架されており、一種の免疫不全状態と見做すこともできるとも言われている。耐性菌の顕在化を防ぐために、ヒト用に重要な抗菌剤とは異なる系統を使用しなければならないという制限はあるが、細菌感染症である限りは、短時日の投与により確実に起炎菌を死滅させ

る抗菌剤を用いることが必要であり、当該感染症が蔓延することも併せて考えるならば、単位当りの価格が高価であったとしても、総体的な経済効果としては、活性の高い新型の抗菌剤の使用が好ましいことになると思われる。耐性菌の機序から考えるならば、旧型の抗菌剤の使用によって顕在化する耐性菌の多くは、新型の抗菌剤にも交差耐性を示すことになり、“変異抑制濃度”が高く“変異選択域”が広い旧型の抗菌剤の使用は好ましくないことになるのである。

以上、ヒト医療と畜産における抗菌剤の“功”と“罪”を述べてきたが、ヒト医療における緑膿菌や畜産領域におけるサルモネラなど、21世紀を迎えた今日でも手ごわい病原菌が存在しているし、新顔の耐性菌も世界の各地で顕在化している。一方、世界における新規抗菌剤の開発状況をみると、一時ほどの活発な展開はなく、限定された今日的な耐性菌に有効な特異的な抗菌剤の研究開発に注力されているように見受けられる。国内の製薬企業で、新規抗菌剤の開発を積極的に進めているのは5社程度であるとも言われており、かつて、 $\beta$ -ラクタム系やフルオロキノロン系の抗菌剤開発で世界をリードした勢いはなくなったように思われる。畜産領域においても、新規抗菌剤の開発研究は一時ほど活発ではなくなっているように見受けられる。

今日の時点で克服されたと思われている細菌感染症が、近い将来にどのように変貌して、再び人類の脅威となるかも知れないことを考えると、抗菌剤には“これで満足”という終局はあり得ず、常に一定の進歩を保っていなければ、ヒト医療においても畜産領域においても、“病原菌と抗菌剤のイタチゴッコ”は病原菌の勝利となる可能性は大きいのである。人類の僅かな油断で新規抗菌剤の開発研究を怠るならば、“抗菌剤への過信”という“罪”を重ねることになると懸念している次第である。