

薬剤耐性菌の耐性メカニズムの最近の知見

野口雅久

東京薬科大学薬学部病原微生物学教室 (〒 192-0392 東京都八王子市堀之内 1432-1)

1. はじめに

抗菌薬の開発によりさまざまな感染症の予防や治療が可能となった。ところが、最近、新たに院内感染や日和見感染などの感染症が大きな問題となっている。これらの感染症の主たる原因は、従来の薬剤耐性菌とは異なる新たな多剤耐性菌の出現である。このような薬剤耐性菌の出現と流行は、ヒトのみならず動物の医療においても問題となっている。薬剤耐性の基本メカニズムとしては、薬剤の不活性化、薬剤標的部位の変化および薬剤の標的部位到達の障害があげられる。これらの基本的耐性化メカニズムに沿って、最近の薬剤耐性菌の耐性化機構および耐性菌出現機構を紹介し、その対策を考察する。

2. 薬剤の不活性化

薬剤の不活性化には、薬剤の分解と修飾の二つの機構がある。修飾としては、アミノグリコシドのリン酸化、アセチル化とアデニル化やクロラムフェニコールのアセチル化が古くからよく知られている。分解では、 β -ラクタマーゼによる β -ラクタム薬の加水分解が非常によく知られている。最近では、マクロライドのラクトン環を分解するエリスロマシンエステラーゼが発見されている。これらの反応を触媒する酵素は、いずれも基質特異性が高く、酵素の標的となる部位や薬剤が限られている。そのため、産生する酵素の種類によっては耐性菌に有効な薬剤が見いだされる。

β -ラクタマーゼは図1のように活性中心の構

造からセリン型とメタロ型に分類され、セリン型は、さらに、クラス A, C と D に分類されている。クラス A は主にペニシリンを分解するペニシリナーゼで、その遺伝子がプラスミド上に存在し、種々の細菌に広く分布している。クラス D はペニシナーゼ抵抗性のオキサシリンを分解するペニシリナーゼである。クラス A と D は、第3世代セフェム薬やモノバクタム系薬は分解できない。ところが、アミノ酸置換を伴う変異を繰り返すことにより、ペニシリンだけでなく第3世代セフェムやモノバクタムをも分解できるように基質が拡張した extended spectrum β -lactamase (ESBL) を産生する大腸菌や肺炎桿菌などのグラム陰性桿菌が出現した。ESBL は TEM, SHV, CTX など 100 種以上が知られており、特に、欧州では ESBL による β -ラクタム耐性菌の流行が問題となっている。現在のところ、ESBL は、セファマイシン系、カルバペネム系とクラブラン酸は分解できない [1]。

クラス C は、第1世代セフェムを分解するセファロスポリナーゼで、染色体上に遺伝子 (*ampC*) があり、一部の菌しか産生しなかったが、プラスミド上に転移し、大腸菌や肺炎桿菌でも見いだされている。最近のプラスミド型の AmpC は基質が拡張し、第3世代セフェムからモノバクタムまでも分解する。さらに、AmpC 型 β -ラクタマーゼは誘導型酵素であったが、量的変異を生じ、構成的に産生され高度耐性化している株が存在する。

活性中心に亜鉛を持つクラス B の酵素は、ペニシリンからカルバペネムまでを分解するメタロ- β -ラクタマーゼで、染色体上に遺伝子があるこ

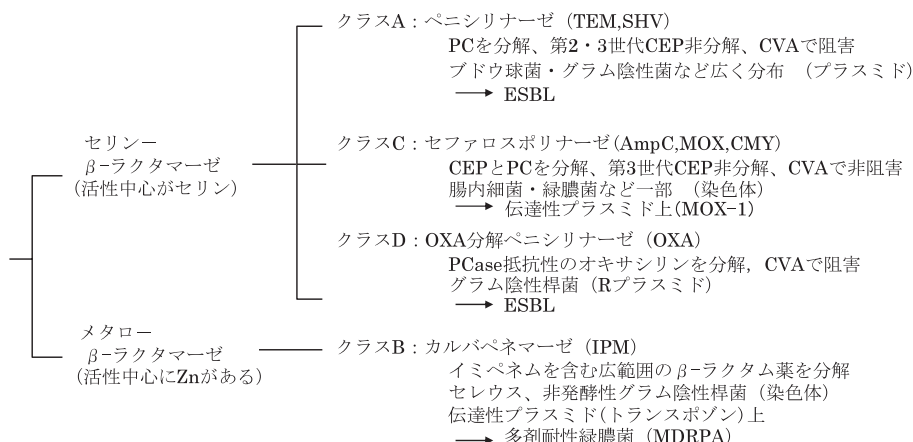


図1 β-ラクタマーゼの分類と耐性菌

とや産生菌が臨床上重要ではなかったため、問題視されていなかった。ところが、トランスポゾンとして伝達性プラスミド上に乗り移り、臨床上重要な緑膿菌やセラチア属菌から検出されている。日本ではメタロー-β-ラクタマーゼ(カルバペネマーゼ)を有する多剤耐性緑膿菌が増加し、院内感染において問題となっている[16]。

3. 薬剤作用点の変化

作用点が修飾あるいは変異することにより、抗菌薬が作用点に結合できなくなり、結果として、耐性化するメカニズムである。細菌は約35億年かけて現在の細胞に進化した。抗菌薬の作用点は、細胞の生育に重要な代謝系であり、その部位を変化させることは細胞にとっては相当のリスクを伴う。しかし、作用点の変化は、標的部位が同じ複数の薬剤に対して感受性の低下あるいは耐性を同時に引き起こす。

β-ラクタム薬は、細胞壁であるペプチドグリカンに架橋する酵素群ペニシリン結合タンパク(PBP)に結合して、細胞壁合成を阻害する。耐性菌は、ペニシリンが結合できない変異PBPまたは新規PBPの獲得によって、β-ラクタム薬存在下でもペプチドグリカンの架橋ができる。代表として、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA)、ペニシリン耐性肺炎球菌(penicillin-resistant *Streptococcus*

pneumoniae: PRSP)やβ-ラクタマーゼを産生しないアンピシリン耐性インフルエンザ菌(β-lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*: BLNAR)などがある[14]。

β-ラクタム薬と同様に細胞壁合成を阻害するバンコマイシンは、ペプチドグリカンのアラニルアラニンの末端部位に薬剤が結合して、PBPによる架橋反応を阻害する。バンコマイシン耐性腸球菌(vancomycin-resistant enterococci: VRE)は末端をlactoseやserineに変え、バンコマイシンが結合できなくなり、架橋反応が進行する[4]。MRSAのメチシリン耐性は容易に伝播しないが、高度のバンコマイシン耐性を示す遺伝子*vanA*は伝達性プラスミド上に存在するため、バンコマイシン耐性が高頻度で伝播する。2003年には、米国でバンコマイシン耐性が移ったバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌(VRSA)が出現した[2]。

キノロンおよびフルオロキノロンの標的部位は、グラム陰性菌ではDNAジャイレースであるが、グラム陽性球菌ではデカテネーションを起こすDNAトポイソメラーゼIVが第1標的で、DNAジャイレースは第2標的部位である。いずれもDNAジャイレースやトポイソメラーゼIVのAサブユニットに結合してその機能を阻害する。このキノロン耐性は、グラム陰性菌よりもグラム陽性菌であるMRSAで、急速に増加している。MRSAでは、順次*griA*と*gyrA*に変異が導入することで、耐性レベルが上昇し、*griA*と*gyrA*に

2つずつの変異が入ると, dual action であるガチフロキサシンやモキシフロキサシンにも高度耐性を示す [7]。キノロン耐性は, 染色体上の遺伝子の変異であるため, 伝達しないと考えられていた。ところが, グラム陰性菌において伝達性プラスミド上にキノロン耐性遺伝子 *qnrA* が見つかった。QnrA タンパクは, DNA ジャイレースに結合して, キノロンの結合を阻害する。これは, 薬剤の標的部位を保護することによる耐性機構と考えられている [11]。現在のところ, QnrA による耐性発現レベルは低いようである。

テトラサイクリン耐性に関与する TetM や TetO もテトラサイクリンの標的部位である 30S リボソームの保護によってテトラサイクリンの結合を阻害する [10]。

マクロライドやアミノグリコシドは, 各々, リボソームの 50S あるいは 30S サブユニット内の rRNA の特異的部位に結合して, タンパク合成を阻害する。よく知られているマクロライド耐性遺伝子 *erm* のコードする 23S rRNA メチラーゼは, 23S rRNA の domain V 内の特異的なアデニンをメチル化して, 薬剤の結合を阻害する。胃潰瘍の原因となる *Helicobacter pylori* や肺炎を起こすマイコプラズマのマクロライド耐性は, アデニンのメチル化ではなく, 薬剤の標的部位であるアデニンがグアニンまたはシトシンに変異することで耐性化する [3]。 *H. pylori* の除菌にはクラリスロマシンが使用されているが, この変異によるクラリスロマシン耐性株が増加し, 除菌療法の失敗が問題

となっている [9]。一方, アミノグリコシドにおいては, 16S rRNA に結合する薬剤のアミノ基や水酸基をリン酸化などに修飾することで耐性化することは古くから知られている。そこで, 修飾部位を変換し, 修飾されないアミカシンやアルベカシンを開発することで, 耐性菌に有効な薬剤が開発された。ところが, アミノグリコシドが結合する部位をメチル化する 16S rRNA メチラーゼを産生する緑膿菌やセラチアが発見された [12]。これらの菌は, 作用部位が異なるストレプトマイシン以外のアルベカシンを初めとするほとんどのアミノグリコシドに高度耐性を示す。

4. 薬剤の排出

プラスミド性のテトラサイクリン耐性機構は, 排出であることがよく知られている。最近では, マクロライドの排出タンパクをコードする遺伝子が同定されている。これらは, 特定の薬剤のみを排出する。ゲノム解析の進歩により, 細胞は複数の排出様タンパクを持つことが明らかとなった。排出タンパクとしては, 図2のように大別される [8]。多くは, プロトンの逆輸送によって, 薬剤を菌体外に排出する。染色体性の薬剤排出タンパクは, 種々の化学物質を排出し, 細菌の薬剤感受性に大きく関与している。染色体性の薬剤排出タンパク遺伝子による薬剤耐性は, 調節遺伝子やプロモーターの変異による排出タンパク遺伝子の発現亢進とされている。

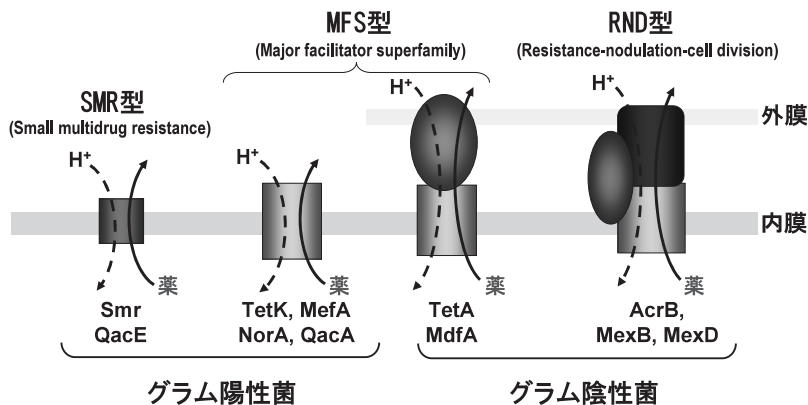


図2 薬剤の排出による耐性機構

院内感染で問題となっている MRSA においては、染色体性の消毒薬排出タンパク遺伝子 *norA* 以外にプラスミド性の *qacA/B*, *smr* が見つまっている。*norA* による耐性はプロモーターの変異であるが [6], プラスミド性の消毒薬耐性遺伝子による耐性は獲得耐性である。*qacA/B* と *smr* は動物由来のブドウ球菌からも検出されている。特に、*qacA/B* を持つ MRSA は、MRSA の院内感染が問題となった 1990 年以降、急速に伝播・拡大し、50% 近くまで達している。アジアにおいても、日本、韓国、シンガポールなどの先進国では *qacA/B* 保有 MRSA が多く分布している [5]。消毒薬の大量使用が *qacA/B* の MRSA への伝播に関与していると考えられている。

5. 多剤耐性化と耐性の伝播

古典的な耐性は、個々の薬剤耐性遺伝子を複数獲得することで多剤耐性化していた。最近では、ESBL のように従来の薬剤耐性遺伝子の変異して基質特異性の拡張を引き起こしたり、MRSA や PRSP のように薬剤標的部位が変化したり、あるいは複数の薬剤を一度に排出して多剤耐性化している。すなわち、細菌は少ない遺伝子で効率よく多剤耐性菌に進化している。

さらに、可動化する遺伝子とリンクすることにより、薬剤耐性遺伝子は移動・伝播し、さらに集積化を引き起こしている。薬剤耐性菌の出現と伝播を図 3 にまとめた。他の細菌の DNA は、形質転換あるいはバクテリオファージを介した形質導入によって取り込まれ、組み換えによって染色体やプラスミドに挿入される。さらに、トランスポゾンやインテグロンにより、薬剤耐性遺伝子が染色体から伝達性プラスミドへ転移して伝達性の多剤耐性プラスミドが生じる。そして、接合伝達によりプラスミドが伝達され、耐性が拡大する。一部では、耐性遺伝子がプラスミドから染色体へ逆転移して、薬剤耐性が安定化する。最近の MRSA では、薬剤耐性プラスミドが検出されなくなっている。また、病院内に流行していた MRSA が、市中のヒトの鼻腔からも分離され、この市中型 MRSA は、さらに、ヒトからペットである動物に伝播している。

6. 最後に

抗菌薬の不適切な使用は、薬剤耐性菌を出現させ、流行を拡大させる。したがって、薬剤耐性菌の出現と流行を防止するためには、先ず、薬剤耐性菌の動向を調査するサーベイランスを行い、そ

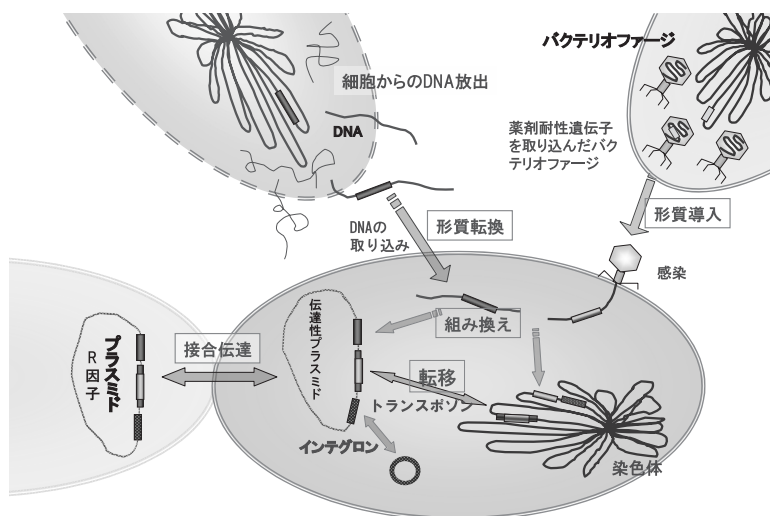


図3 薬剤耐性遺伝子の獲得・蓄積と伝播様式

— 薬剤耐性遺伝子

のサーベイランス情報に基づいて、抗菌薬を適正に使用することが必要である。この薬剤の適正使用には、患者に対する使用と医療施設全体での使用制御に大別できる。

患者個々に対する適正使用としては、感染症とその原因菌に適した薬剤の選択と使用量、投与方法さらに使用期間の決定が重要となる。抗菌薬の選択には原因菌の薬剤感受性情報が重要な手がかりとなる。適正な使用が難しい薬剤の使用量や投与方法を予測する方法として、抗菌薬の薬物動態 (PK) と薬剤の作用効果である薬力学 (PD) を考慮した適正使用が注目されている [13]。PK/PD のパラメーターを表 1 に示した。 β -ラクタムは、薬剤の最大量より最小発育阻止濃度 (MIC) 以上の薬剤濃度を保つことが重要である。一方、アミノグリコシド、マクロライドおよびバンコマイシンでは、MIC 以下でも菌の増殖を抑制する post-antibiotic effect (PAE) が認められるため、全体の投与量あるいは最大投与量が重要となる。PK/PD によって、適切な用量と用法を予測できるため、結果として、全体の薬剤使用量の低減・患者の負担など、治療の改善が期待できる。

多くの施設では、カルバペネムやバンコマイシンなどの過剰使用による多剤耐性緑膿菌や MRSA などの多剤耐性菌の増加が問題となっている。そこで、特定抗菌薬の過剰使用を制限する目的で、許可制や届出制が検討されている。また、施設全

体で薬剤耐性菌の出現と流行を抑制する目的で、3 ヶ月毎に作用機序や耐性機序の異なる薬剤に変えてゆくサイクリング療法や作用機序や耐性機序の異なる複数の薬剤を使い分けることで、耐性菌を抑制するミキシング方法が考案されている [15]。これらの方法については、各施設で、さらに検討する必要がある。

要 約

再興感染症の原因菌として多剤耐性菌の流行が深刻な問題となっている。第 3 世代セフェム耐性グラム陰性菌は基質特異性が拡張したペニシリナーゼを、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌は新規のペニシリン結合タンパクを産生する。ペニシリン耐性肺炎球菌、バンコマイシン耐性腸球菌およびクラリスロマイシン耐性ヘリコバクターなどは薬剤の標的部位の変異によって耐性を獲得した。アミノグリコシドの標的部位を修飾する酵素 16S rRNA メチラーゼを産生する緑膿菌はゲンタマイシンやアルベカシンなどのアミノグリコシドに高度耐性を示す。また、消毒薬を含む構造的に関連性ない抗菌薬を排出するタンパクをコードする遺伝子 *qacA/B* が MRSA の中で伝播している。薬剤耐性遺伝子はトランスポゾンやインテグロンのような動く遺伝子によって移動が可能であり、その結果として、薬剤耐性菌の流行が拡大している。

表 1 PK/PD パラメータ

抗菌効果	PK/PD パラメータ	抗菌薬
濃度依存性殺菌作用 長い持続性	AUC/MIC or peak/MIC (1 日の投与量が重要)	キノロン系 アミノグリコシド系
時間依存性殺菌作用 短い持続性	time above MIC (分割投与が重要)	β -ラクタム系
時間依存性殺菌作用 長い持続性	AUC/MIC 半減期が長い or PAE が長い (1 日の投与が重要)	マクロライド系 テトラサイクリン系 バンコマイシン

AUC : area under the curve, peak : peak concentration,
MIC : minimum inhibitory concentration, PAE : post-antibiotic effect

このような薬剤耐性菌の流行を制御するためには、薬剤耐性菌のサーベイランスと薬剤の適正な使用が重要である。

参考文献

- 1) Bradford PA: Clin Microbiol Rev. 14, 933-951 (2001)
- 2) Chang S, Sievert DM, Hageman JC, Boulton ML, Tenover FC, Downes FP, Shah S, Rudrik JT, Pupp GR, Brown WJ, Cardo D, Fridkin SK: N Engl J Med. 348, 1342-1347 (2003)
- 3) Leclercq R, Courvalin P: Antimicrob Agents Chemother. 35, 1267-1272 (1991)
- 4) Murray BE: Am J Med. 102, 284-293 (1997)
- 5) Noguchi N, Hase M, Kitta M, Sasatsu M, Deguchi K, Kono M: FEMS Microbiol Lett. 172, 247-253 (1999)
- 6) Noguchi N, Okada H, Narui K, Sasatsu M: Microb Drug Resist. 10, 197-203 (2004)
- 7) Noguchi N, Okihara T, Namiki Y, Kumaki Y, Yamanaka Y, Koyama M, Wakasugi K, Sasatsu M: Int J Antimicrob Agents. 25, 374-379 (2005)
- 8) Putman M, van Veen HW, Konings W N: Microbiol Mol Biol Rev. 64, 672-693 (2000)
- 9) Rimbara E, Noguchi N, Tanabe M, Kawai T, Matsumoto Y, Sasatsu M: Clin Microbiol Infect. 11, 307-311 (2005)
- 10) Roberts MC: FEMS Microbiol Lett. 245, 195-203 (2005)
- 11) Tran JH, Jacoby GA: Proc Natl Acad Sci U S A. 99, 5638-5642 (2002)
- 12) Yokoyama K, Doi Y, Yamane K, Kurokawa H, Shibata N, Shibayama K, Yagi T, Kato H, Arakawa Y: Lancet. 362, 1888-1893 (2003)
- 13) 宮崎修一：化学療法の領域. 20, 1791-1796 (2004)
- 14) 千葉菜穂子, 生方公子：化学療法の領域. 21, 1247-1252 (2005)
- 15) 竹末芳生：化学療法の領域. 22, 210-213 (2006)
- 16) 堀井俊伸：INFECTION CONTROL. 9, 435-440 (2000)

Mechanisms of Bacterial Drug Resistance

Norihisa NOGUCHI

*Department of Microbiology, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Science
1432-1 Horinouchi, Hachioji, Tokyo 192-0392, Japan*

The prevalence of multidrug-resistant bacteria has become a serious problem. This review focuses on the recent mechanisms of multidrug resistance in bacteria. Third-generation cepheems resistant gram-negative bacilli and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), are capable of producing extended spectrum β -lactamase (ESBL) and a new penicillin-binding protein, respectively. Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), vancomycin-resistant enterococci (VRE), and clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* acquired the resistance by the mutation of target sites of drugs. The gene for 16S rRNA methylase, which is a modification enzyme of the target site of aminoglycosides, was found from *Pseudomonas aeruginosa*, exhibiting high-level resistance to aminoglycosides such as gentamicin and arbekacin. Drug-efflux gene *qacA*, which encodes the pump, a variety of structurally diverse antimicrobial agents including antiseptics, is also widely spread among MRSA. In addition, drug resistance genes are able to be transferred by mobile elements such as transposon and integron, and as a result, the prevalence of drug-resistant bacteria have spread. These data suggest that surveillance of multidrug-resistant bacteria and appropriate uses of antimicrobial agents are important to control the prevalence of drug-resistant bacteria.

討 論 (座長：澤田拓士 日獣大，高橋敏雄 動薬検)

質問 (浅井鉄夫，動薬検)

サイクリング療法に係わることでありますが，季節性がある動物の病気にサイクリング療法を取り入れる場合，例えば4薬剤を使うときに治療効果に差がある様に思いますが，そのときのやり方というのはどういったイメージでしょうか？

答 (野口雅久)

サイクリング療法はまだ検討されている段階で，例えば外科領域ですと予防薬として常に使っている薬を3ヵ月毎に変えたりするとことを検討しています。ご質問のようなケースについてはこれから検討しなければならないと思います。サイクリング療法は必ずしも他の薬剤は使わないというわけではなく，感染症に適したものは常に取っておく。ただ，メインとして使うのはそういった薬剤である。臨機応変に対応しないと，抗菌スペクトルや菌の耐性化の問題もあり，まだ検討すべき内容が多くある。これはまだ実験段階，議論の最中である。ただ新しい使用方法ということで，今回紹介させて頂いた。

質問 (佐藤静夫，全農家畜衛研)

耐性機構の中の排出機構において，例に挙げられたグラム陰性菌が例えばペニシリンに感受性に成り得ると，大腸菌がペニシリンに効かなくなるよと言うのは排出機構によるのでしょうか？

答 (野口雅久)

特に緑膿菌などでは，Nex-AB という蛋白によるそのような機構が知られていますが，この蛋白をノックアウトすると β -ラクタム系抗菌薬に対して感受性になると言われています。最近複数の排泄蛋白が若干基質特異性があるというのが分かってきました。ただ酵素のように絶対的に β -ラクタム薬だけだとかいうわけではなく，比較的マイルドな部分もあります。

質問 (佐藤静夫，全農家畜衛研)

40年ぐらい前に野外から分離されたサルモネラ (*Salmonella Purolum*) ですが，普通のサルモネラに比べるとABPCに対して1,000倍も感受性の高い株が見つかりましたが，その菌株の薬剤感受性を調べてみると，グラム陽性菌の発育を抑制するような胆汁酸や色素類にも高い感受性を示すことがわかりました。このような現象のメカニズムの解析まではできま

せんで，恐らく細胞膜の透過性の違いと片付けていたのですが，最近の耐性機構を当てはめて解析したらどうなるのでしょうか？

答 (野口雅久)

私たちはブドウ球菌で主に排泄機構を調べていますが，アクリフラビンのような色素は良く排泄します。消毒薬でも何でもありませんが，こういった排泄を調べることによって，色素はマーカーになりますので，良く色素を使って排泄を調べることをしています。もしかしたら，そういうことがあるかも知れません。

質問 (佐藤静夫，全農家畜衛研)

一般に腸内細菌分離用の選択培地ではグラム陽性菌の抑制剤として胆汁酸やクリスタルバイオレットなどの色素が使用されています。これらの薬剤に高感受性のサルモネラ菌株は，食中毒菌の検査などに広く使用されている腸内細菌選択培地では発育せず，診断上からも問題が生ずるので，当時，国立感染症研究所の先生方が興味を持たれて，私から菌株を分与したことがあるのですが，高感受性のメカニズムに関しては報告がないので，そのままになっています。

答 (野口雅久)

アクリフラビンを排泄するものはクリスタルバイオレットも入っているんですね。

質問 (高橋敏雄，動薬検)

先生は消毒薬の排出ポンプ系を専門にしておられますが，先程もでしたMRSAの排出ポンプ系の中で，特に最近，その様な消毒薬耐性遺伝子がかかなり広がってきているのでしょうか。

答 (野口雅久)

私達も調べていますが，90年代から2000年までの間に急激に増えています。ただ最近は落ち着いているような感じがします。その遺伝子もまた変わり始めたというか，落ち着いたのですがその遺伝子自体がまた微妙に変わり始めて，ちょっと違うようになってきたようです。言い忘れましたが，最近，動物由来のブドウ球菌が検出されてきています。乳房炎を起こす黄色ブドウ球菌にも，この消毒薬耐性の遺伝子が検出されたという報告があり，それ以外には*qacA/B*と*smrJ*とか*K*とかあるのですが，これらはほとんど動物か食品由来です。ヒトの方は今，ADとSMRがメインで

すが、動物は結構変わった亜種のようなものがたくさん出ています。

質問（高橋敏雄，動薬検）

BSBL, MRSA, 更には VRSA と、様々な耐性菌のお話がありましたが、特にヒトの医療上、今最もコントロールしなければいけないような耐性菌は何なのでしょう？

答（野口雅久）

薬としては安全性が高く、非常に使いやすい β -ラクタム系抗菌薬の耐性が最も問題になるのではないかと思います。非常に切れもよく、安全性も高い、場合によっては瀕死の場合に大量投与も出来ます。 β -ラクタム系抗菌薬については、ここでは述べていませんが更に新しい抗菌薬が必要です。あるいは、ペニシリン阻害薬を入れた複合剤を使用する、他の薬剤との併用など使い方を上手く変える必要があります。今回、併用療法などについては述べておりませんが、いずれにしろ使いやすいのは β -ラクタム系抗菌薬であり、それに対する耐性が最も問題になると思われます。あとは、キノロン剤です。最近、キノロンの使用が非常に増えており、特にフルオロキノロンの耐性がこれからはますます問題になってくると思います。

質問（高橋敏雄，動薬検）

お話にありました様に、MRSA の約 80% がキノロン耐性だとその感染症対策にそれが使えず、さらに一部の国ではアミカシンなどにもかなり耐性菌が出てきています。まだ出現率が比較的低い日本や、いわゆる途上国など耐性菌の少ない地域に、その様な耐性菌が侵入してくると MRSA 感染症の治療も難しくなるのでしょうか？

答（野口雅久）

今、MRSA に対してはバンコマイシン一辺倒ですので、先ほど言いましたバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌が出現しないかを皆が非常に気にしています。その代わりとして今、リネゾリドなどの薬が開発されていますが、耐性菌も既に見つかっています。抗菌剤を上手く選択して使っていかないと、また MRSA の様に院内感染が再発する可能性が十分にあると思います。

質問（高橋敏雄，動薬検）

我々は畜産獣医分野における VRE に関するモニタリングを 6～7 年やっております。先ほど、井上先生からお話がありましたように、アボパルシンについて

は一時期飼料添加物として使用されていきました。1997 年、その国内での使用が禁止された以降、VRE が残っていた時期もありますが、今現在は、ほとんど分離されないのが現状です。ヒトの医療分野で一番問題となっている VRE の現状はいかがですか？

答（野口雅久）

耐性菌は一度出してしまうとそれをなくすることが非常に困難です。その抗生物質を産生する菌は存在するわけです。即ち、抗菌薬を使わなくても、世界の土壌とかの環境中には抗生物質を産生する菌が生存しており、環境の中には抗生物質は存在しているので、医療とかで使わなくても、常に環境内にあるのですから、なかなか一度出現した耐性菌を消滅させるのは非常に難しいと思います。

発言（井上松久，北里大学医）

今のディスカッションに割り込むつもりはなかったのですが、最近、うちの大学病院での入院期間は非常に短縮されています。昔ですと 24～25 日、最近は 14 日そこそこです。そうしますと、入院患者さんからの MRSA 分離率がかつては 65% 位であったものが、今は 50% を切り出しました。ということは、入院期間が短くなると、院内感染の確率が下りだし、MRSA もこれから減る傾向にあるような気がします。

質問（小久江栄一，農工大）

MRSA は有機物として生きていくために必要なこと以外に余分なことをやっているような気がします。そのため、病原性というのは低いのでは？ 一般的に耐性菌の病原性はいかがでしょう？

答（野口雅久）

MRSA が出現した当初、MRSA の増殖は非常に遅く、普通の菌は数時間で増殖してしまうのですが、MRSA は 8 時間くらい経ってやっと増殖するような状況でしたが、今は普通の菌とまったく区別が出来ないくらいの増殖性になっています。

質問（小久江栄一，農工大）

ということは、感染力もそれなりに強く、普通の免疫能力のヒトでも感染する可能性があるということですか？

答（野口雅久）

今、市中感染型の MRSA が一般のヒトからそれほど高い頻度ではありませんが検出されています。2002 年のアメリカの大規模調査では、0.8% の一般のヒト

から MRSA が分離されたとのデータがあります。ただ、院内の株に比べると薬剤感受性で、 β -ラクタム系抗菌薬は耐性ですが、他の薬剤には比較的感受性であり、病原性は強いような傾向があります。

質問（安田 賢，日獣大・学生）

ある動物病院内の犬に *Staphylococcus intermedius* が常在しており、*mecA* 遺伝子を持つ耐性菌が検出されているそうです。当然メチシリン耐性なので β -ラクタム系は効きません。まだアウトブレイクまでには至っていないのですが、蔓延しつつあるようなのです。今後、獣医師として考えられる問題点、対策などを教えて下さい。

答（野口雅久）

今は、MRSA のみならず黄色ブドウ球菌以外のブドウ球菌にも *mecA* 遺伝子が広がっており、結構普通のヒトからも分離されます。私どもも学生の鼻腔の検査をやるのですが、MRSA は分離されませんが、メチシリン耐性のコアグラウゼ非産生ブドウ球菌、*S. intermedius* もコアグラウゼを産生するかもしれませんが、多く検出されます。むしろ MRSA よりも MRCNS の方が多く広がっているのが実情です。病原性の観点からはそれほど注目されていませんが、結構存在しています。もしかすると、*S. intermedius* は本来動物にいますと思いますが、MRSA の *mecA* 遺伝子はそういった菌から由来しているのではという実験データや考えもあります。それが黄色ブドウ球菌に入って、黄色ブドウ球菌は非常に病原性が強いので大問題となったという歴史もあります。従って、ヒトの場合では日

和見感染というかコンプロマイズドホストでは黄色ブドウ球菌だけでなく CNS も重要になってくると思います。決して *mecA* 遺伝子が黄色ブドウ球菌だけに存在する遺伝子ではありません。

質問（片岡 康，日獣大）

最後の方のスライドで、個人の臨床医に PK/PD を考えた投与方法、あるいはサイクリング療法などを考えていってもらいたいとのことでした。我々も、いかにして臨床獣医師に抗菌薬を適正に使用していただくかということが大きな課題です。教育の面において、人間の大病院であれば病院全体での抑制というのは可能かもしれませんが、個人病院を含めて医学関係ではどのようにしてこの抗菌剤の適正使用を伝えてもらえる、あるいは伝えていくべきなのかを教えていただけると、我々もこれからの参考にできると思います。良いアイデアがありましたらお教え下さい。

答（野口雅久）

非常に難しいご質問です。私が病院の院内感染の対策で外部委員をやっているのですが、そこで良くやるのがエビデンスを示すことです。データも何もなく、この薬剤を使わずにこちらを使えとか、これ効かないからこれに変えろと言っても、やはり変え難い。そして薬の良いところばかりをいっても駄目で、もう一つ、医療経済学的にすぐメリットがあるとか、患者や動物にとってもメリットがあるというようなことをエビデンスとして出していく必要があると思います。そうしますと、ドクターにも結構納得して頂け、協力していただける姿勢が見られるようになります。