

臨床トピックス

薬剤耐性菌の最新動向

土 井 洋 平*

内 容 紹 介

細菌や真菌の薬剤耐性化の進行が世界的な問題となっている。その一方で、今世紀に入ってから新規の抗菌薬の開発・上市が滞っていることから、これまで容易に治療できた感染症が治療困難な時代になることが懸念されている。特に懸念されている耐性菌としては、カルバペネム耐性グラム陰性桿菌、セファロスポリン系に耐性を示す基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ(ESBL)産生菌、それに多剤耐性淋菌などがあげられる。これにはヒトへの抗菌薬投与だけでなく、畜産、漁業、農業などでの広範な抗菌薬の使用が影響している。このため医療だけではなく、抗菌薬を用いるすべてのセクターが協力して問題解決しようという One Health の考え方が浸透しつつある。

は じ め に

20 世紀前半にサルファ剤とペニシリンが臨床に供されて以降、さまざまな種類の抗菌薬が開発され、感染症の治療に貢献してきた。しかし、これまで臨床に用いられた抗菌薬に対しては例外なく耐性菌が発見され、場合によってはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)などのように広く拡散し、抗菌薬の有効性が

損なわれる事例が増加した。これに対し、さらに新規抗菌薬を開発することで対処できた時期もあったが、21 世紀に入ってから新たな抗菌薬の開発は停滞しており、一方で細菌や真菌の薬剤耐性化は続いている。このような背景から、世界保健機関(WHO)は薬剤耐性の問題を「公衆衛生上の重大危機」のひとつにあげており、既存の抗菌薬の適正使用の推進、感染予防対策の改善、新規抗菌薬の開発の活性化などを政策的に進める動きが広がっている。

本稿では薬剤耐性菌を取り巻く状況、問題となる耐性菌、そして One Health の概念について概説する。

I. 薬剤耐性菌問題を取り巻く状況

個々の病原菌により違いはあるものの、全体として薬剤耐性菌および薬剤耐性菌による感染症は世界的に増加しており、英国政府が 2016 年に発表した薬剤耐性菌に関するレポートでは、現状のまま対策が打たれない場合、2050 年には世界で年間 1 千万人が耐性菌による感染症で死亡する可能性があるとの試算が出されている¹⁾。また、その大多数は、人口が多く、医療水準が発展途上にあるアジア・アフリカの国々で発生するとされている。

薬剤耐性菌が与える臨床的なインパクトとしては、本来治療可能であった感染症が適切に治療できず、死亡や後遺症に至るといった直接的・短期的な健康被害に加え、侵襲や免疫抑制により、感染症のリスクを伴う先端医療全般の安全性が長期的に担保されなくなることが懸念される。また、医療費および就業機会の逸

— Key words —
薬剤耐性, 抗菌薬, One Health

* Yohei Doi: 藤田医科大学医学部微生物学講座・感染症科 /
ピッツバーグ大学医学部感染症内科

表 1 WHO による薬剤耐性菌対策の優先度リスト

緊急の対応が必要	早急な対応が必要	対応が必要
カルバペネム耐性アシネトバクター	バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)	ペニシリン非感性肺炎球菌
カルバペネム耐性緑膿菌	メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)	アンピシリン耐性インフルエンザ菌
カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (CRE)	バンコマイシン中間耐性・耐性黄色ブドウ球菌 (VISA, VRSA)	キノロン耐性赤痢菌
ESBL 産生腸内細菌科細菌	クラリスロマイシン耐性ピロリ菌	
	キノロン耐性サルモネラ	
	セファロスポリン耐性・キノロン耐性淋菌	

(文献 2 より引用)

失による経済への悪影響も、米国の場合で年間数兆円に上ると試算されている。

WHO は、治療の困難度を指標に、薬剤耐性菌対策の優先度リストを 2017 年に発表した(表 1)²⁾。この表で明らかなように、もっとも緊急性が高いとされる耐性菌 4 種類はすべてグラム陰性菌で、そのうち 3 つはカルバペネム耐性菌である。これには複数の原因があるが、2000 年代に入りカルバペネム耐性グラム陰性菌による集団感染事例が世界各地の病院で発生し、治療に難渋する場面が増えたにもかかわらず、グラム陰性菌に抗菌力をもつ新規抗菌薬の開発が進まなかったことが、もっとも大きな理由にあげられる。これには、グラム陰性菌は水溶性低分子を通さない外膜を保有するため、これを透過できる抗菌薬の開発が(グラム陽性菌に比べ)困難であることが関係している。いずれにせよ、カルバペネム耐性グラム陰性菌による感染症に対する治療薬としてコリスチンやチゲサイクリンといった、有効性にも安全性にも懸念がある抗菌薬を使わざるを得ず、院内死亡率が 40% を超えるといった報告が相次いだことが問題視された³⁾。これが新規抗菌薬の開発を後押しし、直近の 3 年間では、カルバペネム耐性グラム陰性菌に抗菌力をもつ複数の新薬が米国と欧米で臨床に供され、患者予後の改善に貢献している。しかしこれらの新規抗菌薬のうち、本邦で開発されているものは残念ながらごく一部に限られる。

グラム陰性菌が問題となる以前には、主要な薬剤耐性菌は MRSA やバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) などのグラム陽性菌であった。これらグラム陽性菌に対する抗菌薬の開発は比較的低調が続いている。

II. 問題となる耐性菌

1. メチシリン耐性黄色ブドウ球菌

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) は 1980 年代以降、本邦でも医療施設に蔓延している。 β -ラクタム系抗菌薬すべてに耐性を示すため、治療に難渋することがある。 β -ラクタムの標的であるペニシリン結合蛋白に変異があり、親和性が大きく低下していることが耐性の原因である。臨床分離される黄色ブドウ球菌に占める MRSA の割合は、長く 5 割を超えていた。この 10 年は世界的に MRSA が減少しており、4 割程度まで下がっている国が多いが、この原因は不明である。また、減少しているのは医療関連 (HA) -MRSA 感染症であり、市中感染 (CA) -MRSA 感染症は減少していないとの報告もある⁴⁾。HA-MRSA が入院中の患者などに敗血症や肺炎を起こしやすいのに対し、CA-MRSA は生来健康なヒトに皮膚・軟部組織感染症を起こしやすいとされ、これは MRSA 菌株そのものの違いに起因すると考えられている⁵⁾。MRSA による重症感染症の治療は現在でもバンコマイシンが第一選択であるが、皮膚・軟部組織感染症などで外来治療が可能な場合は ST (スルファメトキサゾール - トリメトプリム) 合剤、クリンダマイシンなどを用いることもある。

2. 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) は、1980 年代に欧州で家畜から分離されたのがはじまりであるが、臨床的には 1990 年代に米国の医療施設で広がったことで問題となった。VRE のほとんどは *Enterococcus faecium* であり、これはペニシリンを含む β -ラクタム系抗菌薬に生来耐性であることから、治療法がきわ

めて限られることとなる⁶⁾。腸球菌でもっとも多い *E. faecalis* から VRE は報告されているが、その数は少ない。VRE は主に長期入院患者の腸管に定着し、ときに腹腔内感染症やカテーテル関連感染症を起こすことがある。治療にはダプトマイシン、リネゾリドが用いられる。

本邦では VRE は現在でも稀であるが、周期的に病院での集団感染事例が発生することから、注意が必要である。

3. カルバペネム耐性緑膿菌

緑膿菌は元来薬剤耐性傾向が強く、最初のカルバペネムであるイミペネムが臨床に供された 1980 年代後半から、すでにカルバペネム耐性菌が報告されている。カルバペネムは細胞外膜を透過する際に通過する外膜蛋白を減少させる、あるいは逆に細胞外膜の外にカルバペネムを排出するポンプを活性化させることで耐性化するほか、カルバペネムを分解できる β -ラクタマーゼ(カルバペネマーゼ)を産生する場合もある⁷⁾。

本邦では 1990 年代末～2000 年代初頭にかけて、カルバペネム耐性を含む多剤耐性緑膿菌による集団感染事例が多く発生し、社会的に注目された。その後、感染制御対策の向上などが奏効し、耐性率は大幅に低下してきているが、緑膿菌感染症そのものが医療環境では多くみられる疾患であるため、本邦でみられるカルバペネム耐性菌の過半数は緑膿菌である。カルバペネムに耐性を示す場合でも、他の β -ラクタム系抗菌薬、キノロン系抗菌薬などに感性を示すことが多く、治療の選択肢となりうる。稀にすべての抗菌薬に耐性のものがあり、この場合にはコリスチンやセフトロザン・タゾバクタムなどの抗緑膿菌薬による治療が必要となる。

4. カルバペネム耐性アシネトバクター

アシネトバクターは、歴史的には環境菌とみなされていたが、1980 年代頃よりその一部が免疫不全患者などに日和見感染症を起こすことが認識され、1990 年代には米国や欧州でカルバペネム耐性菌による感染事例が報告されるようになった。2000 年代に入りカルバペネム耐性アシネトバクターによる集団感染が頻発し、先進国ではその後沈静化しつつあるものの、一部の途上国では現在も ICU 入室患者の肺炎や血流感染症の大きな原因となっている⁸⁾。カルバペネム耐性アシネトバクターは OXA 型と呼ばれるカルバペネマーゼを産生するものがほとんどで、他の種類の抗菌薬にも耐性を示すため、治療薬はコリスチンやチゲサイクリンなどに限られ、単剤での治療効果は不明瞭な

ため、複数薬剤が用いられることが多い。

本邦では 8 年ほど前に関東の大学病院で大規模な集団感染事例があったことで注目を集めたが⁹⁾、その後現在までのところは大きな問題とはなっていない。

5. カルバペネム耐性腸内細菌科細菌

腸内細菌科細菌には大腸菌、肺炎桿菌、エンテロバクターなど、日常臨床でよく出会うグラム陰性菌が含まれる。カルバペネム耐性腸内細菌科細菌(CRE)は 1990 年代初頭に本邦から報告され、IMP 型カルバペネマーゼを産生するものであった¹⁰⁾。これはプラスミドにより菌から菌に伝達されうるカルバペネム耐性であったことから、世界的にも注目された。その後現在まで、本邦の医療機関で分離される CRE の大半は IMP 型カルバペネマーゼ産生菌であるが、その分離率は腸内細菌科細菌の 1% 以下にとどまっている。

一方、2000 年代初頭に KPC 型と呼ばれる別のカルバペネマーゼを産生する CRE、特に肺炎桿菌が米国北東部の病院において広範に集団感染を引き起こしたことから、米国では CRE とは主にこの KPC カルバペネマーゼ産生菌を指している。その後、KPC 産生菌は米国各地、イスラエル、イタリア、ギリシャ、南米諸国、中国などに拡散し、各国で腸内細菌科細菌の CRE 化に寄与してきた¹¹⁾。たとえばギリシャでは、臨床分離される肺炎桿菌の半数以上が CRE という状態が続いている。これに並行し、インドを含む南アジア諸国では NDM 型、地中海沿岸諸国では OXA 型のカルバペネマーゼを産生する菌株が広がるなど、CRE は複雑な動向を示している。米国に多い KPC 型 CRE に対しては、複数の新たな抗菌薬が開発・上市され、コリスチンで治療していた時代に比べると患者予後は大幅に向上している。その一方で、本邦で主にみられる IMP 型カルバペネマーゼ産生菌に対しては、有効な抗菌薬の開発が遅れている点が憂慮される。

6. 基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ産生大腸菌

基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ(ESBL)とは、ペニシリンや第一・第二世代セファロスポリンに加え、第三世代セファロスポリンを分解することができ、かつ β -ラクタマーゼ阻害薬であるクラブラン酸により阻害される β -ラクタマーゼのことを指す。ESBL は、第三世代セファロスポリンが導入された 1980 年代に肺炎桿菌や大腸菌から発見され、その後、特に大腸菌で世界的に広がっている¹²⁾。

ESBL の遺伝子はプラスミドに担われており、菌株から菌株へ、また菌種から菌種へ水平伝播することで拡散する。臨床分離される大腸菌のうち、欧米先進国

では 10~20%, 多くの発展途上国では 40% 以上, 本邦では 20~30% が ESBL 産生菌であり, ペニシリンとセファロスポリンに耐性を示す。また, ESBL 産生菌の多くはその他の経口抗菌薬(キノロン, ST 合剤など)にも耐性であることが多く, 市中で発生する ESBL 産生大腸菌による尿路感染症が, 経口抗菌薬で適切に治療できないことが問題である。昨今, 尿路感染症の経験的治療にキノロンを用いないことが推奨されているのは, この点を背景にしている。入院を要するような ESBL 産生菌による重症感染症の治療には, カルバペネムが第一選択である¹³⁾。ただ, ESBL 産生菌を想定した経験的治療でカルバペネムが多用されることにより, 先述した CRE やその他のカルバペネム耐性菌が選択される懸念がある。ESBL 産生菌大腸菌による感染症はその発生率が高く, 多くが市中で発生することから, 現在世界的にもっとも懸念されている耐性菌のひとつである。

7. 多剤耐性淋菌

世界で年間 8 千万人近くが淋菌感染症に罹患していると推定されている。淋菌による尿道炎は, 1990 年代まではキノロン系抗菌薬の単回投与で治療することができた。しかし, 今世紀に入り淋菌のキノロン耐性化が進み, 米国で 20%, 欧州諸国で 50% に達している¹⁴⁾。

一方, 本邦の淋菌は 80% がキノロン耐性であり, 世界的にもきわめて耐性化が進んでいる¹⁵⁾。キノロンを用いることができなくなった現在, 第一選択薬はセフトリアキソンの筋注であるが, 本邦ではこのセフトリアキソンに対しても 5% 程度が耐性となっていることから, 近い将来に淋菌感染症の外来治療ができなくなるのが強く懸念される。なお, 近年の淋菌感染症の増加と淋菌の耐性化の原因としては, ソーシャルメディアの発達や HIV に対する警戒感の低下による不特定多数との性行動の増加, 海外旅行の大衆化による国境を越えた拡散, またオーラルセックスの普及による淋菌性咽頭炎の増加などがあげられている。尿道に比べ咽頭には抗菌薬が到達しにくいいため, 耐性化が生じやすく, 治療失敗例も多いとされる。

III. One Health

ここまで, ヒトで問題となる主要な薬剤耐性菌について概説した。薬剤耐性菌を封じ込めていくには, 抗菌薬の適正使用を進めること, また医療機関では感染予防のための対策を励行することが鍵となる。その一方で, 世界で生産される抗菌薬のうちヒトで用いられ

るのは 1/4 程度であり, 残りは産業目的(畜産, 水産での疾病予防, 成長促進)に使われている。こうした環境では飼料への抗菌薬の添加が日常的に行われており, 購買する飼料にすでに入っているため, 畜産農家が気づいていない例もある。また, ヒトで用いられる抗菌薬の大半は先進国ではなく開発途上国で使われているが, こうした国では処方なしで自由に抗菌薬を購入し内服できることも多い。さらに, こうして環境中に放出された多量の抗菌薬が, 最終的に健常人を含めたヒトの体内に入り, これがさらに薬剤耐性菌を選択していくというサイクルが存在する。このように, 耐性菌をヒトだけではなく環境全体の問題と捉えて解決策を模索していく考え方は, ヒトの健康と動物や環境の健康は不可分であるとする「One Health」の概念に基づいている¹⁶⁾。今後, 薬剤耐性菌問題は, この One Health の考え方を枠組みに議論が深まり, 実現可能な対策につながっていくことが期待される。

おわりに

薬剤耐性菌は, 微生物の生存戦略の結果として 2 億年以上前から存在していることが知られているが, 人類が抗菌薬を大量生産・大量使用する時代となり, 新たな耐性菌の出現と拡散が加速している。医療環境で広がりやすいもの, 市中でよくみられるものなど, さまざまな耐性菌があり, 本稿ではそのうち, 近年特に問題となっているものを一部取り上げた。これに対し新たな抗菌薬の開発は頭打ちとなっているため, 創薬を奨励する枠組みを作りつつも, 一方で既存の抗菌薬をいかに大切に, 上手に使っていくかが大きな課題である。またヒトに用いられるより, はるかに多くの抗菌薬が畜産や水産などの産業で疾病予防や成長促進を目的に使われており, これが広く環境を汚染する結果にもなっている。抗菌薬による加療が有効なヒトや, 動物の感染症にはきちんとこれを使いつつ, それ以外での使用を極力抑えることで, 現存する抗菌薬の効果が今後も長く保たれるよう, 社会全体で努めていくことが求められている。

利益相反

筆者は過去 1 年間に, Gilead, Pfizer, Janssen からコンサルト費用, また MSD, アステラス製薬, 塩野義製薬, ファイザー, Janssen, 関東化学から研究費を受け取っていることを申告する。

文 献

- 1) The Review on Antimicrobial Resistance : Antimicrobial Resistance : tackling a crisis for the future health and wealth of nations. 2014.
- 2) Tacconelli E, et al : Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. The World Health Organization, 2017.
- 3) Tzouveleakis LS, et al : Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae : an evolving crisis of global dimensions. Clin Microbiol Rev 2012 ; **25**(4) : 682-707.
- 4) Dantes R, et al : National burden of invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections, United States, 2011. JAMA Intern Med 2013 ; **173**(21) : 1970-1978.
- 5) DeLeo FR, et al : Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Lancet 2010 ; **375**(9725) : 1557-1568.
- 6) Miller WR, et al : Vancomycin-resistant enterococci : therapeutic challenges in the 21st century. Infect Dis Clin North Am 2016 ; **30**(2) : 415-439.
- 7) Alvarez-Ortega C, et al : The intrinsic resistome of *Pseudomonas aeruginosa* to beta-lactams. Virulence 2011 ; **2**(2) : 144-146.
- 8) Doi Y, et al : *Acinetobacter baumannii* : evolution of antimicrobial resistance-treatment options. Semin Respir Crit Care Med 2015 ; **36**(1) : 85-98.
- 9) Alshahni MM, et al : Genotyping of *Acinetobacter baumannii* strains isolated at a Japanese hospital over five years using targeted next-generation sequencing. J Infect Chemother 2015 ; **21**(7) : 512-515.
- 10) Osano E, et al : Molecular characterization of an enterobacterial metallo beta-lactamase found in a clinical isolate of *Serratia marcescens* that shows imipenem resistance. Antimicrob Agents Chemother 1994 ; **38**(1) : 71-78.
- 11) Munoz-Price, et al : Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. Lancet Infect Dis 2013 ; **13**(9) : 785-796.
- 12) Doi Y, et al : The ecology of extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the developed world. J Travel Med 2017 ; **24**(suppl 1) : S44-S51.
- 13) Harris PNA, et al : Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with *E coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance: a randomized clinical trial. JAMA 2018 ; **320**(10) : 984-994.
- 14) Unemo M, et al : Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st century: past, evolution, and future. Clin Microbiol Rev 2014 ; **27**(3) : 587-613.
- 15) Yasuda M, et al : Antimicrobial susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* in Japan from 2000 to 2015. Sex Transm Dis 2017 ; **44**(3) : 149-153.
- 16) Hernando-Amado S, et al : Defining and combating antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives. Nat Microbiol 2019 ; **4**(9) : 1432-1442.