

[総 説]

抗菌薬の開発と薬剤耐性菌の歴史

紺野昌俊

帝京大学名誉教授

(平成16年3月1日受付)

抗菌薬開発の歴史は薬剤耐性菌の歴史ともいえる。しかし、両者の関係は必ずしも直線的に繋がっているものではない。抗菌薬が広領域抗菌薬であること、ある地域において多くの人々に一斉に使用されることなど、様々な要因が絡んでいる。ことに近代医学においては、気管や血管の確保が極めて大切なことで、そのために体内にカテーテル等の異物が挿入される機会が多い。これらの挿入された異物もまた感染のリスクファクターとなる。筆者は50年に亘って、これらの薬剤耐性菌による感染症の研究に携わってきた。それは薬剤耐性菌に対応する抗菌薬の使用法に関わる研究でもあった。抗菌薬の予防投与という世界で最初の試みのなかで発生したサルファ剤耐性A群溶連菌の流行、またサルファ剤、テトラサイクリン、クロラムフェニコールに対して次々と耐性となっていった多剤耐性赤痢菌の周期的な流行という経験を踏まえて、1955年頃から10年間に亘って多発した多剤耐性ブドウ球菌感染症、1965年頃から難治な感染症としてクローズ・アップされてきた緑膿菌を含むグラム陰性桿菌感染症、1978年頃から経験されるようになってきたMRSA感染症、更には現時点におけるペニシリン耐性肺炎球菌や β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌、あるいはニューキノロン耐性淋菌などの背景にある第三世代セフェム系薬あるいはニューキノロン系薬が果たしてきた役割について論述した。

Key words: 薬剤耐性菌の歴史, 耐性ブドウ球菌の変異, ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP), β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ菌 (BLNAR), Mutant prevention concentration (MPC)

I. はじめに

去る2003年11月14日、群馬大学医学部 池康嘉教授、国立感染症研究所 荒川宜親部長並びに千葉大学薬学部 山本友子教授のお三方のお世話による第1回薬剤耐性研究会が開催された。その際「抗菌薬の開発と薬剤耐性菌の歴史」と題する特別講演を依頼された。

趣旨は本研究会を開催するにあたり、若い研究者の方々に昔ながらの感染症あるいは抗菌薬と耐性菌との関連を話してほしいということであった。その意に賛同し、お引き受けしたが「抗菌薬の開発の歴史」にしても、「薬剤耐性菌の歴史」にしても、既に多くの先達の方々によって語られている。それらのお話を凌駕してお話することは到底できない。この際、先達の

方々のお話を踏まえて、感染症や薬剤耐性について、自らが何を考え、何を実行してきたかということをお話することが、あるいは若い研究者のこれからの研究に役に立つのではないかと考えた。

幸いにして、本講演後、多くの方々から実に沢山の質問やご意見を頂戴した。それらを総合すると、僭越なことであるが、本講演の内容をもっと多くの若い研究者の方々に知って頂くことが、これからの研究における1つの刺激剤になるのではないかと考えるに至った。講演で舌足らずに終わったことをも含めて、改めて文書として投稿することとした。

II. 感染症の変遷

筆者は医学部を卒業してから50年になる。つまり1/2世紀に亘って医師をしていたことになる。この間に感染症は大きく変動した。昔ながらの疫病といわれた感染症は確かに減少した。筆者もまた何時の間にか、

著者連絡先：(〒112-0011) 東京都文京区千石3-37-10
TEL: 03-3941-8653 FAX: 03-3941-8603
E-mail: mrsa@interlink.or.jp

昔ながらの疫病を経験している数少ない医師の1人となっていました。

筆者は医師に成り立ての頃、東大分院小児科に在職していた。当時の東大分院は闇市の広がる池袋という劣悪な環境を背後に背負っていた。いわば感染症のメッカである。疫痢で死んでいった苦痛に歪んだ何人もの乳児の顔、そしてその母親達を今でもくっきりと思ひ浮かべることができる。ポリオもまた然りである。新生児期に百日咳に罹患すると如何に悲惨かということも経験した。ジフテリア後麻痺で、ベットの手に寄りがかったまま息絶えていた幼児の顔も忘れられない。種痘後脳炎、麻疹脳炎、多くの細菌性髄膜炎、あるいはブドウ球菌性膿胸と肺炎球菌性膿胸の違い等も強烈に頭の中に残っている。爾来、感染症のみならず、耐性菌とも向き合ってきたつもりである。時間の制約上、話は飛び飛びとなり、ご理解頂けないところが生ずるかもしれない。また臨床医が語ることなので、細菌学上誤ったことを申し上げるのかもしれない。その節はお許し願いたい。

III. 化学療法の原点から学ぶもの

抗菌化学療法開発の歴史は、ご承知の如く1902年^{1,2)}に遡る。要点は、顕微鏡の発達と共に、組織を色素で染めることが急速に発達し、色素の中には、ある種の寄生体の活性を阻害するものがあることが経験的に見出されたことから出発する。

Paul Ehrlichは、色素には寄生体を殺す最小量 (a) と宿主が耐えられる最大量 (b) に幅のある物質があると考え、次々と色素の誘導体を合成して感染マウスに投与し、(a/b) の値が小さな物質を選ぶ手法を編み出した。

結合親和性、選択毒性、実験的化学療法などという言葉は、Ehrlichが好んで用いた言葉である。そして、今も通ずる化学療法剤開発の原点である。更にはEhrlichと共に実験的化学療法を推進したのが、当時北里柴三郎の後任としてドイツに赴いていた滋賀潔であり、サルバルサンの開発³⁾に秦佐八郎が従事していたことを忘れてはならない。

サルファ剤が開発⁴⁾されたのはサルバルサン開発後、25年を経過した頃である。サルファ剤の開発についても、よく知られていることなので、今日の化学療法剤を考える際に重要と考えられる点のみを指摘しておく。

第一はサルファ剤が当初に目標としていた菌はA群溶連菌であったということである。それほど、当時A群溶連菌は猖獗を極めていた。本邦ではA群溶連菌感

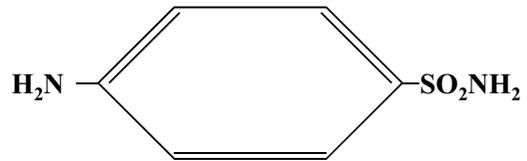


図1 Sulfonamide

染症は極めて少なくなっているが、欧米では今日においてもなお頻度の高い感染症である。

第二は、サルファ剤の抗菌活性の本体は sulfaniamid (SA) にある⁵⁾ ことが、当時のサルファ剤投与患者の尿から判明したことである。尿から投与薬剤の代謝物を調べる原型はここにある。

第三には、SAのベンゼン核の何れかにSO₂NH₂基があれば、もう片側の置換基を変えても抗菌活性が保たれる⁵⁾ ということが判明したことである (図1)。

第四には、SO₂NH₂基のHを種々の化合物に置換することによって、A群溶連菌のみならず、その他のグラム陽性菌、グラム陰性桿菌、更には結核にも有効というサルファ剤を開発するに至ったということである。

サルファ剤もまた一種の色素である。初期の化学療法剤から得られる教訓について触れておきたい。

第一は、色素には抗菌活性を有するものがあるということである。

第二は、色素の抗菌活性は側鎖の化学構造によって差が生ずるということである。

第三は、色素の抗菌活性は、細胞組織に対する結合親和性によって左右されるということである。

つまり、色素が結合するのは、細菌の機能蛋白であるということ、このことは今日の殺菌・消毒の問題に繋がる。

即ち、消毒薬の多くは、菌の蛋白を凝固させることによって殺菌する。これに対し抗菌薬の多くは、細胞内の機能蛋白と結合することによって、菌の生存に必要な代謝系を選択的に阻害する。このような原則が往々にして忘れられ、安易に抗菌薬が使用されるところに今日の耐性菌の問題がある。また、色素の機能蛋白への結合性の強弱は催奇形性にも、発がん性にも繋がっていることも今日の問題である。

IV. サルファ剤乱立の時代

当時のサルファ剤開発当時の肺炎球菌性肺炎の動向について触れておく。何故ならば、それは今日の感染症と化学療法との関係を考える際に、最も大切なことの1つであるからである。

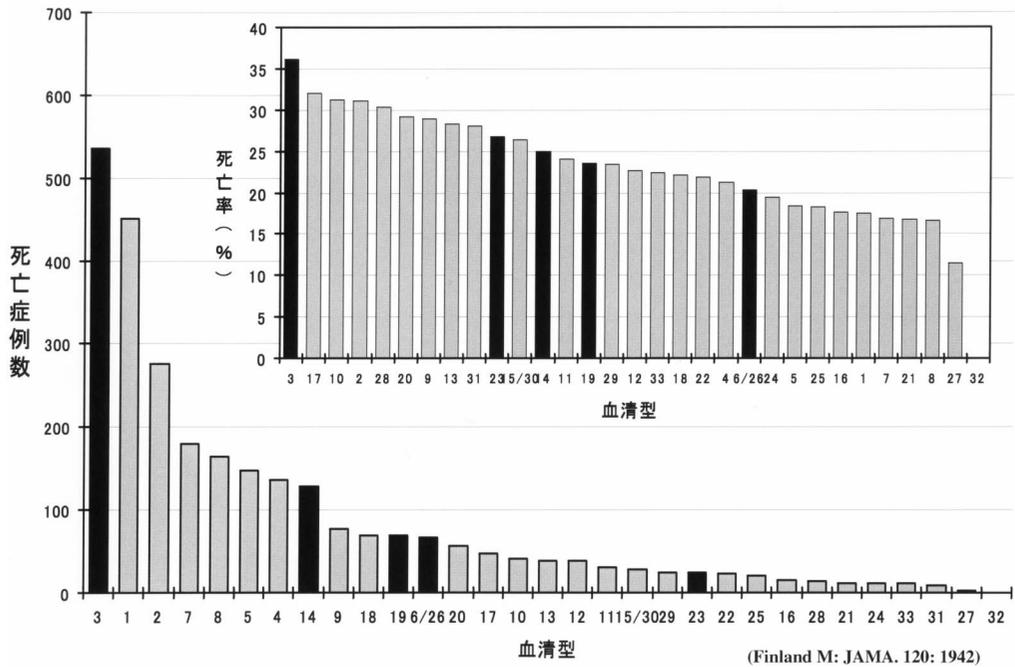


図2 サルファ剤開発以前における成人肺炎球菌性肺炎の血清型と死亡症例

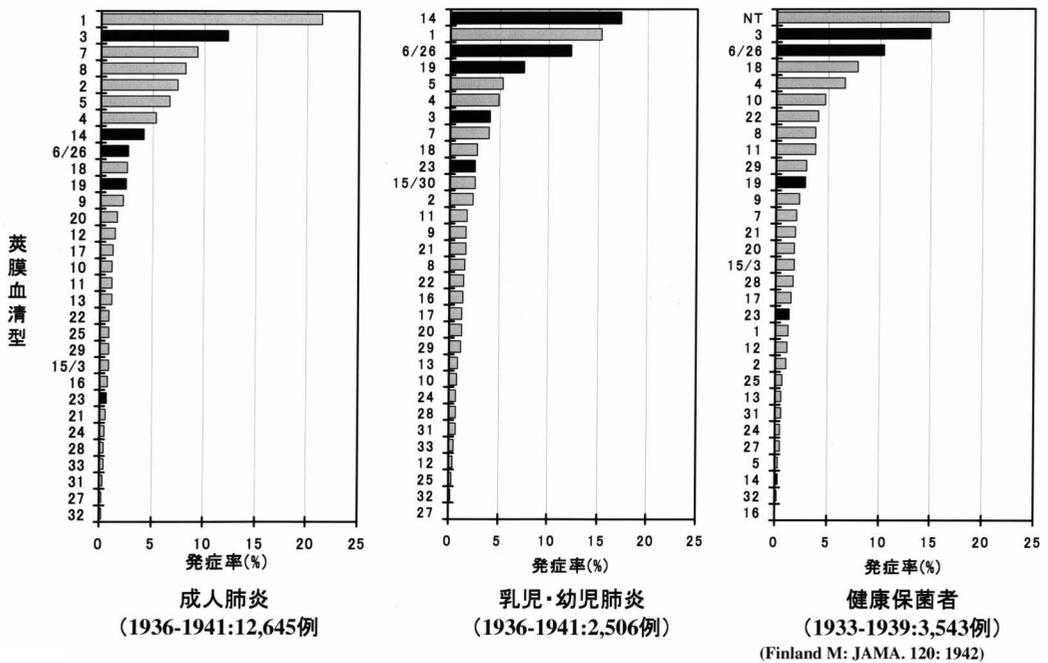


図3 検出された肺炎球菌の年齢による血清型の相違

当時の成人に多発した肺炎球菌による大葉性肺炎は、インフルエンザウイルス感染に伴う細菌二次感染として、極めて重要な疾患であった。壮年期にある成人が感冒に罹患したと思う間もなく、急速に呼吸困難を来して死亡していったのである。

サルファ剤開発直前における大葉性肺炎から検出された肺炎球菌の実態⁶⁾を図2に示す。成人においては荚膜血清型の番号の若い肺炎球菌に罹患する頻度が高く、ことに3型というムコイド型の肺炎球菌による死亡率が高いのが特徴である。図2に塗り潰した棒グラフで示したのは、今日、ペニシリン耐性肺炎球菌として注目されている菌である。

肺炎球菌感染症において、もう1つ重要なことがある。それは成人と小児から分離される肺炎球菌の血清型が異なることである(図3)。このことは今日においても同様である。図2と同様、赤で示してあるのが現在ペニシリン耐性肺炎球菌として検出される頻度の高い菌であるが、それは当時においては耐性菌でなかったが、小児において検出頻度が高かったことに注目する必要がある。

また、肺炎球菌は健康者からも高頻度に検出されることも注目すべきことである。つまり、肺炎球菌は当

時の成人にとっても、小児にとっても鼻咽頭に常在する細菌の1つのようなものであったと解されるが、発症すると重大な病原性を発揮したということである。

いずれにしても、1935年以降、サルファ剤は合成サルファ剤乱立の時代に突入した。当時の肺炎球菌性肺炎の死亡率は30%から10%にまで激減した⁶⁾。このことは極めて画期的なことであった。

V. サルファ剤耐性菌が意味するもの

サルファ剤耐性菌が何時頃から生じたかは不明である。ただ、1946年に米国陸軍内部において、SA耐性A群レンサ球菌(Type17)による感染症の爆発的な流行が、当時の文献に大々的に報ぜられている⁷⁻⁹⁾。米国陸軍ではサルファ剤をA群溶連菌感染症の予防のために、兵士全員に服用させていたのである。それほど、当時の欧米においては、A群溶連菌感染症の集団的発症による戦力ダウンを警戒していたのである。

爾来、欧米においては抗菌薬の感染症に対する予防的投与は効果がないというのが定説となるのであるが、抗菌薬の予防的投与は今日においても欧米に限らず、本邦で多く行われていることは周知のことである。この傾向を肯定するつもりはないが、感染症発症に対

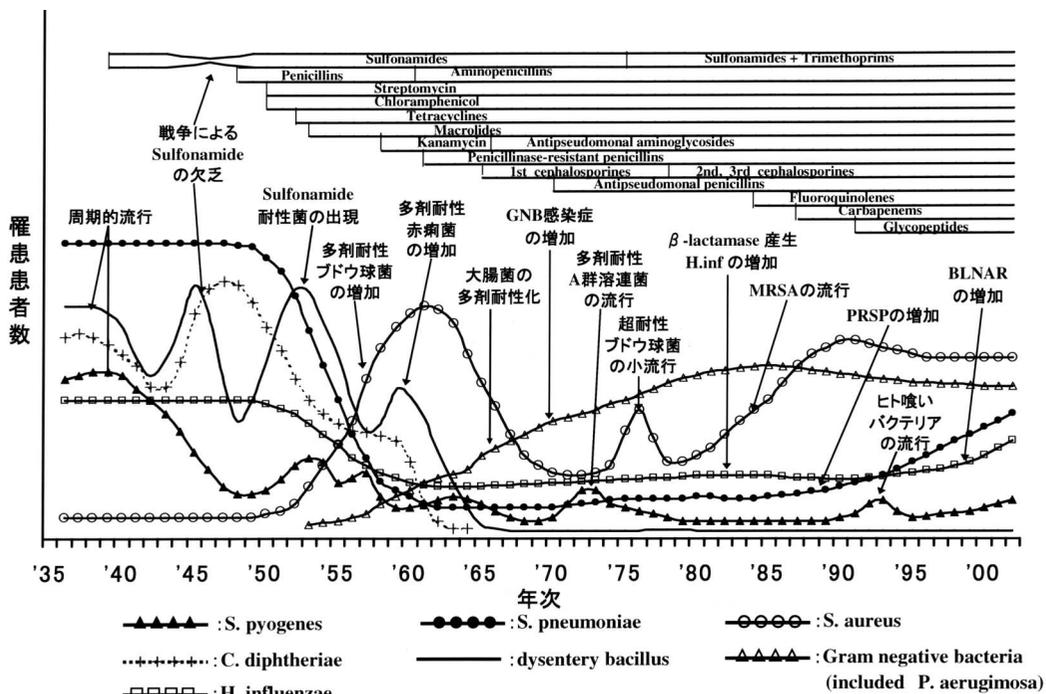


図4 抗菌薬の開発と感染症の原因菌の変遷

する警戒心は、ヒトにおいては制御し難い感情なのである。

本邦でSA耐性菌が大きな問題となったのは、A群溶連菌ではなく、当時猖獗を極めた赤痢菌であった¹⁰⁻¹²⁾。SA耐性赤痢菌は1949年には10%程度であったのが、翌年の1950年には70%、1951年には80%と急速に増加した¹³⁾。かくて赤痢は再び猖獗を極める¹⁴⁾が、1952年頃より臨床で使用され始めた広領域抗菌薬、クロラムフェニコール (CP)、テトラサイクリン (TC) の登場により、SA耐性赤痢菌の問題は解決されたかに見えた。しかし、2年後の1953年にはSA・SM・TC 3剤耐性菌の報告¹⁵⁾が出され、翌々年の1955年にはSA・SM・TC・CP 4剤耐性菌出現の報告¹⁶⁾が出され、1962年にはSA・SM・TC・CP 4剤耐性赤痢菌の検出率は80%に達している¹⁷⁾。このことは疫病もまた、抗菌薬のみで制御できないことを意味している。

図4に抗菌薬開発と感染症の主たる原因菌の変遷の概略図を示すが、赤痢やA群溶連菌感染症は、当時においても4~5年ごとの周期で流行を繰り返す伝染性疾患として指摘されていたが、赤痢そのものは戦争によるサルファ剤の欠乏、サルファ剤耐性赤痢菌の蔓延、更にはSA・SM・TC・CP 4剤耐性赤痢菌の増加と共に流行のpeakが見られている。しかし、1965年頃より急速に見られなくなっている。その原因には、抗菌薬ではなく、赤痢菌が多剤に耐性となるに従って、*Shigella flexneri*2Aから病原性の弱い*Shigella sonnei*に変わっていった¹⁷⁾ことと、当時社会的に大きな問題となったポリオの流行と共に、本邦の多くの地域において下水道の整備と便所が水洗便所に置き換えられていったことが挙げられる。同様に、当時多発していたジフテリーや百日咳が減少した¹⁴⁾のは、ワクチンの普及によるものである。本来はこのような経年的事実を冷静に、しかも謙虚に受け止めなければならなかったはずである。謙虚に受け止められなかったところに今日の多剤耐性菌は存在する。

多剤耐性赤痢菌の流行から得られる教訓もまた極めて重要なことなので、改めて述べておく。

第一は、赤痢菌の多剤耐性は、腸管内細菌叢を強く抑制する広領域抗菌薬を使用することによって、容易に生じたということである。

第二は、これらの薬剤耐性は赤痢菌のみならず、腸管内に生息する大腸菌を始めとする腸内細菌科に属するグラム陰性桿菌にも容易に伝達したということである。

第三は、これらの薬剤耐性因子は試験管内耐性菌と

異なり、多くは染色体外遺伝子 (plasmid) 上に存在していたということである。

第四は、多剤耐性赤痢菌流行の終焉は、抗菌薬ではなく、下水道の整備等という生活環境の整備によるところが大きかったということである。

第五は、百日咳やジフテリー等が急速に減少したのは、予防注射の接種によるところが大きかったということである。

しかし、皮肉なことに、多剤耐性赤痢菌による下痢症の終息期に合わせるかのようにして多剤耐性ブドウ球菌による感染症が増加してきたのである。

VI. 多剤耐性ブドウ球菌感染症の流行

前述した如く、赤痢菌の多剤耐性化と共に、腸管内に生息する大腸菌を始めとするグラム陰性桿菌が耐性化してきたという問題もある。そのことは後述するとして、その前に多剤耐性ブドウ球菌による感染症が、この頃から急速に増加してきたことに触れておきたい。このこともまた耐性菌の疫学を考える際には極めて重要なことである。ただし、この時期における多剤耐性ブドウ球菌の流行は、今日のMRSAのようにマスコミによってセンセーショナルに採り上げられ、大きな社会問題になることはなかった。専ら、感染症に関連する医療関係者の中であった。隔世の感があるが、作今のMRSAの蔓延については、当時の多剤耐性ブドウ球菌の経験が一向に生かされていない。そのことに痛烈な苛立ちを感じる。

当時の多剤耐性ブドウ球菌出現の状況について簡単に触れておく。

a) 多剤耐性ブドウ球菌出現の時期は広領域抗菌薬CP、TCが市中において、一般感染症に繁用され使用され始めた時期と一致する (図4参照)。

b) これらの多剤耐性ブドウ球菌が流行したのは、1955年頃^{18,19)}から1965年頃までの約10年間である。約10年とした意味は今日のMRSAの蔓延を考える際に重要なことなので後述する。

c) これらの多剤耐性黄色ブドウ球菌のphage型は80/81あるいは52/52A/80/81といわれるものであった^{18,19)}。

d) 重要な点の1つに、これらの多剤耐性ブドウ球菌が流行し始めた初期、つまり1953年頃からマクロライド系薬が臨床で使用され始めたが (図4参照)、多剤耐性黄色ブドウ球菌による感染症の制御はできなかったことがある。

e) これらの多剤耐性ブドウ球菌は、1962年頃にはSA・SM・TC・PCの総てに感受性を示す菌は既

donor				recipient				TC耐性 導入頻度	transductant		
菌 番号	phage 型	prophage 型	産生 色素	菌 番号	phage型	prophage 型	産生 色素		phage型	prophage 型	産生 色素
091Pi	52/52A /80/81	80/81	●	419-1	47/80/81	47/77	●	2.1×10^{-7}	52/52A/80/81	80/81	●
				419-6	47/52/52A/80/81	47/77	●	5.3×10^{-7}	52/52A/80/81	80/81	●
				418-1	47/52/52A/80/81	47/77	●	4.2×10^{-6}	52/52A/80/81	80/81	●
				425-3	80/81	73/80/81	●	1.4×10^{-6}	19/52/52A/80/81	80/81	●
				459-7	52/52A/80/81	73/80/81	●	2.9×10^{-7}	19/52/52A/80/81	80/81	●
				831-1	53/77/80/81	NT	⊙	4.8×10^{-7}	73/47/80/81	73/80/81	●
				808-2	70/80/81	NT	○	3.7×10^{-6}	73/47/54/75/ 80/81	73/80/81	●
				340-1	52/52A/80/81	NT	⊙	1.0×10^{-7}	73/47/80/81	73/80/81	●
				340-2	80/81	NT	⊙	5.4×10^{-6}	73/47/54/75/ 80/81	73/80/81	●

●:黄色色素強度産生菌 ⊙:黄色色素中等度産生菌 ○:黄色色素軽度産生菌

宇野 進:日本小児科学会雑誌、72:1037-1049、1970

図5 当時の病巣由来黄色ブドウ球菌による薬剤耐性の伝達

に1%前後にしか過ぎず、SAのみに耐性を示す菌は約30%、残りの50%はSA・SM・TC・PCに何れか2剤以上に耐性を示すに至っていた²⁰⁾。

f) 一方、TCと共に繁用されていたCPに耐性を示す菌は不思議と少なく、CPにも同時に耐性を示す菌が出現してきたのは1962年頃(約13%)である²³⁾。

g) また、EMにも耐性を示す菌は、1962年当時(EM開発後10年)で3%であった²⁰⁾が、1965年では15%前後になっていた²³⁾。

もう1つの重要な問題として、これらの多剤耐性黄色ブドウ球菌の分離状況と感染症に見られる特徴²⁰⁻²³⁾がある。

a) 多剤耐性黄色ブドウ球菌は小児の咽頭から最もよく検出された。その検出率は約37%である²²⁾。

b) 次いで、開放性膿汁から検出された。その検出率は約29%であった²²⁾。

c) 一方、成人の喀痰からの検出率は約9%で²²⁾、そのため内科領域の感染症専門医からは、これらの多剤耐性ブドウ球菌は、単なるコロナイゼーションではないかとの疑義が出されていた。

d) そのこともあって、起炎菌として確実と思われる閉鎖性膿汁からの検出率が調べられたが、その検出率は約20%であった²²⁾。

e) また、乳幼児では肺膿瘍・膿胸が確かに多発した²⁴⁻²⁷⁾。そして、抗菌薬単独での治療は無効でドレナージによる排膿が必須であったことも特記すべきことである。

f) 耐性ブドウ球菌感染症の終焉は耐性ブドウ球菌

用ペニシリンの登場によるという説もあるが、そうではない。

g) 耐性ブドウ球菌用ペニシリンが登場した頃(1961年)には、小児の膿胸は既に終息状態に入っており、検出される臨床分離多剤耐性黄色ブドウ球菌のphage型はNTに変わっていた²³⁾。

VII. 多剤耐性ブドウ球菌に見られた変異

多剤耐性ブドウ球菌のphage型が80/81あるいは52/52A/80/81からNTに変わっていったところに、当時の多剤耐性ブドウ球菌流行終焉の大きな意味がある。

当時の筆者らの共同研究者、宇野が行った実験²⁸⁾の一部を図5に示す。宇野は小児の膿胸由来の黄色ブドウ球菌からprophageを誘発させ、TC耐性をマーカーとして小児の咽頭由来の黄色ブドウ球菌への耐性導入を試みた。recipientとして選んだ9株には、いずれも色素産生能と共に $10^{-6} \sim 10^{-7}$ の頻度でTC耐性は導入されている。その際、宇野はdoner, recipientならびにtransductantそれぞれのphage型, prophage型を詳細に調べているが極めて興味深い。

更にtransductantsからのTC耐性脱落状況についても調べている。その脱落頻度はrecipientとして選んだ菌株によって異なるが、TC耐性が脱落した株の中には、図6に示すように、色素産生能をも変化させている株が見られる。一種の先祖帰りである。

筆者らは、その後1974年から1977年の3年間という短い期間であったが、小児にブドウ球菌性膿胸が地

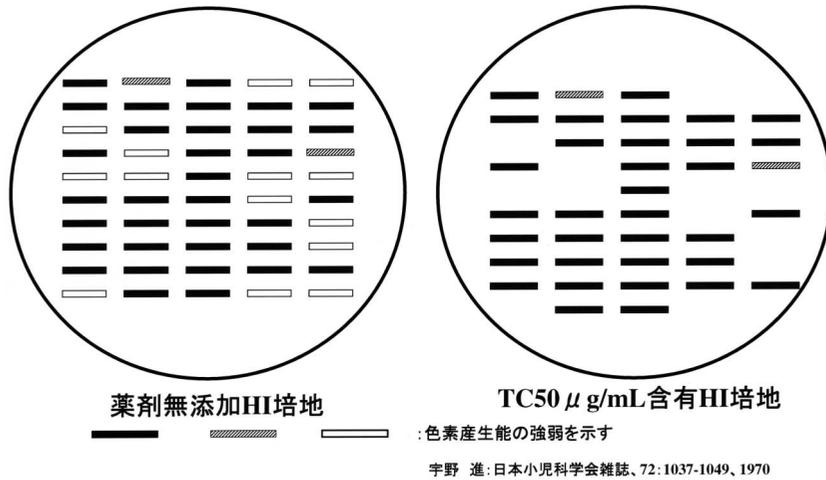


図6 小児の膿胸由来黄色ブドウ球菌由来のプロファージによるTC耐性導入後のTransductantの平板培地における発育状況

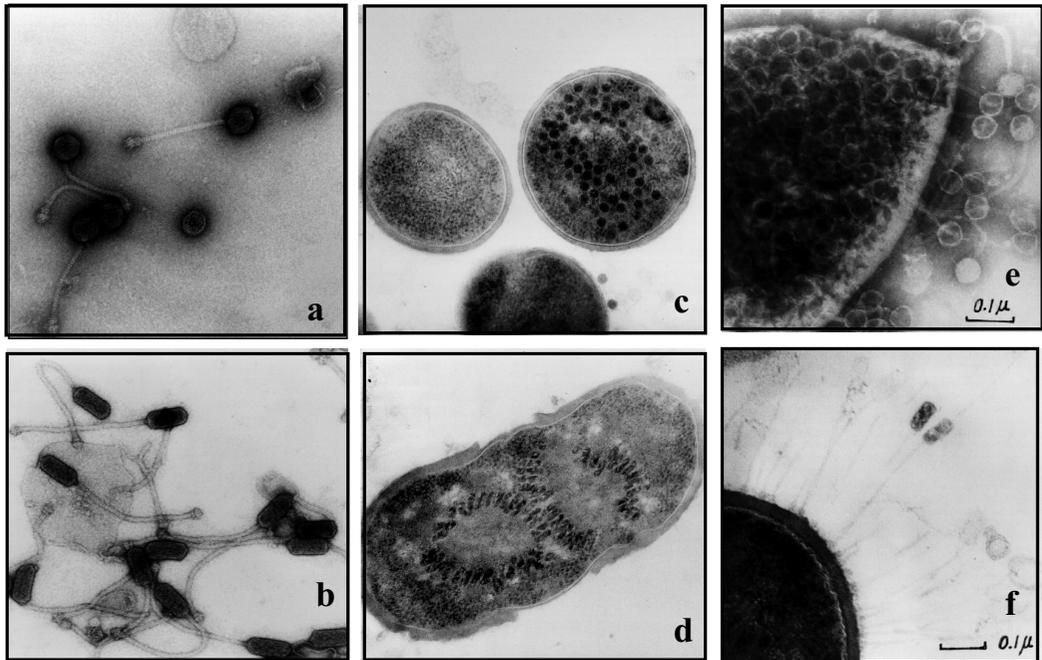


図7 病巣由来の黄色ブドウ球菌から誘発したファージ

註: a) 膿胸由来の黄色ブドウ球菌から誘発されたshort head (正六角形のファージ, b) 膿皮症由来の黄色ブドウ球菌から誘発されたlong head (正六角形の2倍体) のファージ, c) 菌体内で誘発寸前にあるshort headのファージ, d) 菌体内で誘発寸前にあるlong headのファージ, e) 誘発されたshort headファージの菌体表面への付着状況 (negative stain), f) 誘発されたlong headファージの菌体表面への付着状況

域限局的に多発した際に、膿胸より検出された多剤耐性黄色ブドウ球菌より prophage を誘発させ、誘発された phage が如何なる propagating strain を溶菌するかということ、phage の形態と共に調べている (図

7)²⁹⁾。phage 型が NT と判定された多剤耐性黄色ブドウ球菌においても、総て菌体内に phage を溶原化していた。そして膿胸や閉鎖性病巣など化膿菌として確実に病原性を発揮していると考えられる黄色ブドウ球菌

由来の prophage 型は、phage 型 I 群と 80/81 の propagating strain を溶菌し、形態としては正六角形の head を有していた。この phage を筆者らは short head phage と称したが、この short head phage は phage 型 III 群の propagating strain をも強く溶菌する。しかし、phage 型 II 群の propagating strain は溶菌しなかった。

一方、開放性膿汁や膿皮症などから検出される頻度の高い黄色ブドウ球菌からは、正六角形の 2 倍体の head を有する phage が誘発された。筆者らはこの phage を long head phage と称したが、long head phage は phage 型 II 群の propagating strain を溶菌するが、phage 型 I 群並びに 80/81 の propagating strain を溶菌しない。ただ、III 群の propagating strain を僅かであるが溶菌する。このことから long head phage を誘発する黄色ブドウ球菌を筆者らは皮膚由来の黄色ブドウ球菌と称していた。

つまり、化膿菌として病原性の強い short head の phage は、phage 型 I 群と III 群のブドウ球菌に容易に付着して phage に含まれる様々な遺伝子を形質導入することができる。しかし、long head phage は phage 型 II 群菌への形質導入が主であり、その一部は III 群菌への形質導入も可能であるということである。この構図 (図 8) から見る限り、III 群菌が最も他のブドウ球菌からの形質導入を受け易いことになる。Phage 型 III 群の黄色ブドウ球菌は、喀痰や遷延する気道感染症から検出される頻度の高い菌である。このことから、筆者らは Phage 型 III 群の黄色ブドウ球菌を気道由来の黄色ブドウ球菌と称することとしていた。

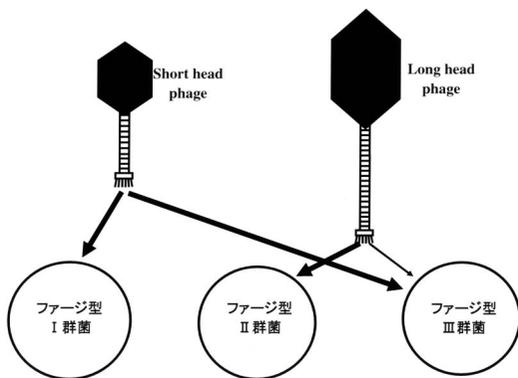


図 8 黄色ブドウ球菌由来のファージの形態からみた溶菌域との関係

short head のファージはファージ型 I 群を最も強く溶菌し、III 群の菌をも比較的強く溶菌する。long head のファージはファージ型 II 群の菌を特異的に溶菌するが、その他に一部の III 群菌をも僅かに溶菌する。

VIII. 多剤耐性ブドウ球菌感染症流行の成因と終焉

いずれにしても当時の多剤耐性ブドウ球菌流行の主因は、CP、TC などの広域抗菌薬が市中の一般感染症に繁用されるに伴い、多くの患者において腸管内の細菌叢が抑制され、それが引き金となって腸管内に多剤耐性黄色ブドウ球菌が菌交代現象として優位に増殖したことから発生したに違いない。ことに筆者らの共同研究者の 1 人であった竹下が行った研究³⁰⁾によると、黄色ブドウ球菌が腸管内に棲息し易い小児が大きな役割を果たしていたと考えられる。そして、これらの多剤耐性黄色ブドウ球菌は、溶原化していた prophage を誘発し、激しく生体内に寄生している近隣の黄色ブドウ球菌に付着溶菌して形質転換を繰り返していたに違いない。形質変換した黄色ブドウ球菌は、やがては菌体表面にある phage receptor に変異が生じ、それらの phage を付着させる性質をも失い、phage 型別 NT となったに違いないのである。

多剤耐性ブドウ球菌の流行が 1955 年頃から 1965 年までの約 10 年間であるという理由は、黄色ブドウ球菌の prophage による激しい変異が生じ難くなった時期と、CP、TC の繁用に伴って腸管内細菌叢が次第に TC、CP に耐性を示す菌に置き換えられ、もはや CP や TC の服用によっても激しい腸管内細菌叢の変動が起きなくなってきた時期と合致する。

また、CP 耐性が多剤耐性ブドウ球菌において多く見られなかった理由は、宇野の実験²⁸⁾においてもそうであったが、筆者らのその後の実験²⁹⁾においても、prophage による CP 耐性の導入頻度は TC 耐性のそれに比して遥かに低く、また導入し得ても容易に脱落した。しかし、その本質の解明には至っていない。

一方、マクロライド系薬の臨床への導入によっても多剤耐性ブドウ球菌感染症の流行を抑制できなかったのは、マクロライド系薬のようにグラム陰性桿菌に優れた効力を示さない抗菌薬の使用では、腸管内細菌叢に激しい変化が起きなかったためと考えられる。このような当時の経験が生かされず、MRSA の爆発的な流行を抑えられなかったことに、限りない苛立ちを感ぜざるを得ないのである。

IX. グラム陰性細菌感染症の増加

前述したように、大腸菌を始めとするグラム陰性菌における多剤耐性菌出現の時期は、多剤耐性赤痢菌出現の時期と一致する^{31,32)}。しかし、多剤耐性グラム陰性桿菌による感染症が指摘され始めたのは、多剤耐性黄色ブドウ球菌感染症が終息の時期を迎えた 1965 年頃³³⁾ からである。その裏には、この頃よりピニール

管の開発に伴う血管あるいは気道の積極的な確保と持続点滴が積極的に行われ始めたということがある。つまり、輸液療法を確保することにより器質的疾患を有する患者の延命効果が顕著に認められるようになった反面、それに伴うリスクもまた、大きく横たわっていたということである。

これらの患者においては、腸管内に棲息する大腸菌、ことにクレブシエラ属による感染は避けられない問題であった。もちろん、これらの患者には、その頃開発されたPenicillinase-inhibitor + 広領域ペニシリンあるいは第一世代セフェム系薬が使用されていた。その結果、これらのβ-ラクタム薬に本質的に耐性を有する腸内細菌科に属するグラム陰性桿菌や緑膿菌に代表されるブドウ糖非発酵菌による感染症が目立つようになってきたということである。いわゆる日和見感染である。これらの細菌の多くは、肺炎球菌や赤痢菌のように激烈な発症をするわけではないが、一度発症したとなると、器質的疾患を有することから、極めて難治となったのである。

しかし、それは器質的疾患を有する成人のみならず、新生児においても多発した^{34,35)}。以下に、新生児において見られたグラム陰性桿菌感染症の概要を述べる。それは、今日の院内感染対策をも含む多剤耐性菌による感染症を理解する上では極めて大切なことであると考えるからである。

a) 前述したようにグラム陰性桿菌、ことに緑膿菌による感染症は1965年頃より多発した。これは成人においても新生児においても同様である。

b) ことに、未熟児における緑膿菌感染症は致命的であった。そこには高温・多湿の保育器内での静脈切開による血管確保と輸液による保育法の開発が大きく関わっていた。

c) 1968年に抗緑膿菌用アミノグリコシド系薬、1970年に抗緑膿菌用β-ラクタム薬が臨床に登場したが、緑膿菌感染症発症の構図は一向に変わらなかった。筆者らはこの時ほど、抗菌薬による治療の限界を痛切に知らされたことはないのである。正に絶望の底に叩きのめされた。

d) そのことから、NICUでは徹底した院内感染対策を実施した³⁷⁾。気管内挿管している未熟児の気道を吸引する細いビニール・チューブを1回ごとに破棄することに、どれだけ神経を使い、その了解を得るのに病院事務との折衝をどれほど繰り返したか、それは今でも苦しい戦いなのである。

X. β-ラクタム薬が示す弱点

β-ラクタム薬の弱点は、一般にはβ-lactamaseによって加水分解される場所にあると理解されている。そのため、β-ラクタム薬はpenicillinase inhibitorとの合剤、あるいはpenicillinaseによって水解されない薬剤、cephalosporinaseによっても水解されない薬剤と次第にgrade upをしてきた。世にいう第一世代セフェム系、第二・第三世代といわれるセフェム系薬であるが、今日では第四世代セフェム系あるいはカルバペネム系薬の開発に至っている。果たして、これらのβ-lactamaseによって水解されない、更にはMICが良好であるという新規β-ラクタム薬は、感染症の治療の上に何をもたらしたのであろうか。

1つの参考資料として、筆者らが経験した小児の緑膿菌性腎盂腎炎の例³⁸⁾を示す。筆者らは抗緑膿菌用β-ラクタム薬投与後の、患児の尿中に図9に示すような長大なフィラメントを形成した緑膿菌を見出したのである。それらの菌は薬剤を除去すると、たちまち再分裂して増殖を開始した。

筆者らはこのことから、β-ラクタム薬が抗菌領域を拡大し、MICが良好になるにつれて何故グラム陰性菌に長大なフィラメントを形成するかという問題の解明に長い年月に亘って取り組んできた³⁹⁻⁴⁵⁾。もともと大腸菌などのグラム陰性桿菌は冷所など発育条件が悪い環境に置かれると、分裂・増殖を停止して、長いフィラメントを形成することが知られていた。つまり、大腸菌などの桿菌は劣悪な環境においては、菌の分裂・増殖に必要な中央部分の隔壁合成を停止して、生き延びることを意味する。

いうなれば、グラム陰性桿菌に長いフィラメントを形成する第二・第三あるいは第四世代といわれるセフ

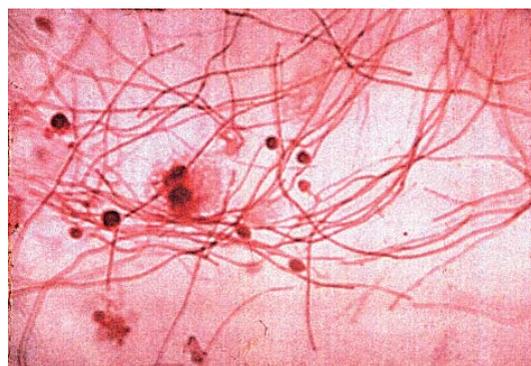


図9 腎盂腎炎の小児に抗緑膿菌用β-ラクタム薬を投与した際に見られた緑膿菌のフィラメント像
注：抗緑膿菌用β-ラクタム薬点滴静注6時間後の尿（直接塗抹によるグラム染色像）

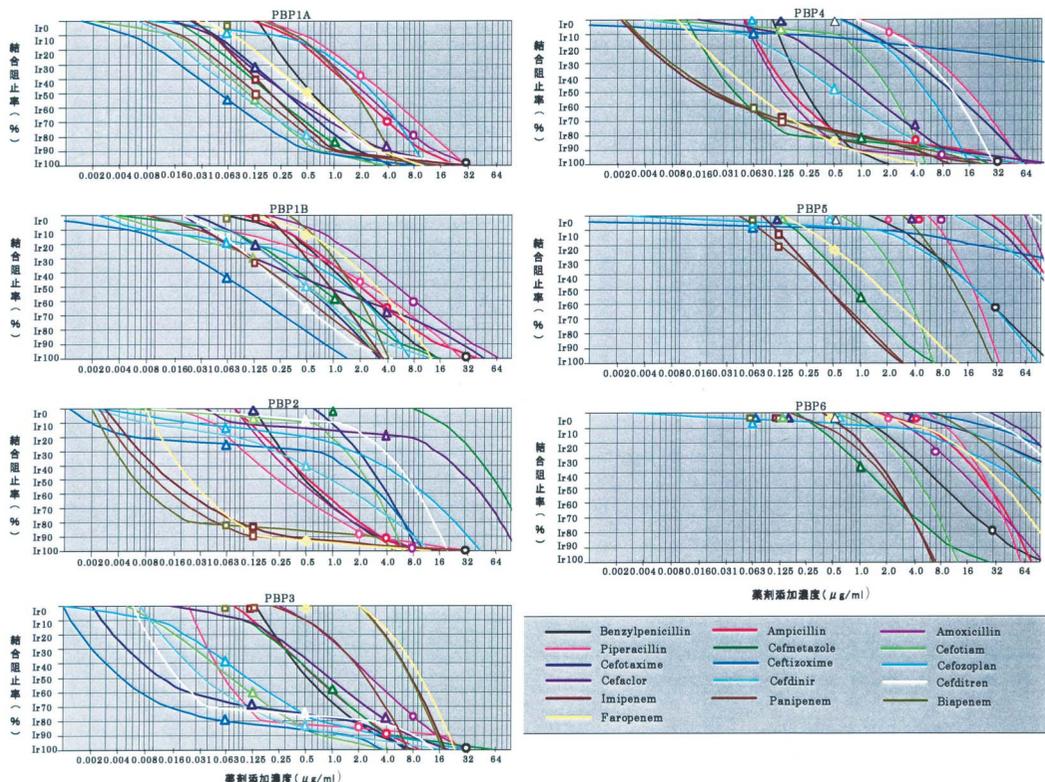


図10 大腸菌の各PBPに対する各種β-ラクタム薬の結合親和性

註：各カラムの曲線はX軸に記す薬剤濃度の各種β-ラクタム薬を添加した際に見られる³H]benzylpenicillinの結合阻止率を示す。曲線の中に記載されている○、△はそれぞれのβ-ラクタム薬が当該大腸菌に示すMICの時点を示している。第三世代セフェム系薬といわれるβ-ラクタム薬は、総て極めて低い濃度において、PBP 3における³H]benzylpenicillinの結合を強く阻止する。

セフェム系薬は、これらのβ-ラクタム薬が作用標的としている菌の細胞壁合成蛋白（penicillin binding protein: PBP）の中で、菌が分裂増殖の際に必要な中央部分の隔壁合成に関与するPBP3と、より選択的に結合していたのである（図10）⁴⁵⁾。つまり、これらのセフェム系薬のMICが良好であるということは、低濃度からPBP3と結合することによって菌の分裂・増殖を抑制し、培地上に接種した菌の増殖は肉眼では認められないことから判断されたものである。摂取された菌そのものは長いフィラメントを形成して生き延びていたはずである。

今までの本邦において開発されてきた多くのセフェム系薬の商業映画などを見ると、むしろフィラメントを形成することが多核白血球等によって貪食され易いということをセールス・ポイントにしてきた感がある。図11にフィラメント化した緑膿菌が多核白血球によって貪食されている電顕像を示す³⁸⁾が、イソギンチャクのような偽足が幾重にも延びており、



図11 ヒト白血球によるフィラメント化した緑膿菌の貪食像（電子顕微鏡像）

註：白血球はイソギンチャクのような長い偽足を幾重にも伸ばして、フィラメント化した緑膿菌を貪食しようとしている。

捕食されやすいとしても長大に延びた菌全体を貪食するには膨大なエネルギーを必要とするはずであり、臨

床にとって有利に働くとは到底思えないのである。抗菌薬としてより殺菌性の強い物質が望まれるのは明らかなことである。

XI. 第二, 第三世代セフェム系薬がもたらしたもの
PBP3により強い親和性を有し, MICが良好であった第二, 第三あるいは第四世代といわれる多くのセフェム系薬がもたらした問題を, もう一度整理し直してみる必要がある。

a) 最も恩恵を受けた疾患は, 器質的障害を有する慢性呼吸器疾患の急性増悪である。何故ならば, これらの疾患にみられる感染症は肺炎球菌やインフルエンザ菌あるいは腸管由来の大腸菌を始めとするグラム陰性桿菌, 更には口腔あるいは腸管由来の嫌気性菌という不特定多数の菌に起因することが多かったからである。これらの感染症の重症時における初期治療薬としては, 確かに必要な抗菌薬であった。

ただし, 緑膿菌が関与する急性増悪には十分な効果は発揮できなかったというべきであろう。そして, 現状においては, これらの呼吸器に器質的な障害を有する患者に対しては, もっぱらバイオフィルムに由来する急性増悪に対する薬剤としてマクロライド系薬が使用され⁴⁶⁾, 入院を必要とする重篤な急性増悪を呈する症例は, これらの第二, 第三あるいは第四世代セフェム系薬を必要としないほどに激減しているのである。

b) 次に恩恵を受けたのは, 外科の術後感染症である。ことに腸管切断術を伴う手術患者に対しては, 不特定多数の腸内細菌による発症防止薬として好んで用いられた。もちろん, これらの患者には, 筆者らはマカロニ症候群と称しているが, いくつものカテーテル類が設置されていたのである。しかも長期間に亘って使用される例が多くなっていったというべきであろう。

しかし, 術後感染予防薬として, このような広領域抗菌薬を投与することは, 本当に意味のあることであったのであろうか。本当にこれらの広領域抗菌薬を必要とした患者は腸管の穿孔あるいは破裂に伴い, 腹腔内に不特定多数に菌による汚染を伴っていた症例のみではなかったのであろうか。それとて, これらの患者に長期に亘って使用すれば, 必ずMRSAなどによる菌交代症が発生したはずである。

同じ病棟・病室内に収容されている, 多くの一般外科手術患者にも, これらの広領域抗菌薬が, いわば一斉に, しかも長期間に亘って使用されるようになってきたところに問題を有する。かくて, MRSAが外科病棟を中心に野火の如くに広がっていったのである。

XII. 本邦において検出されたMRSAの特徴

MRSAの出現には, 外科領域での術後感染予防としての広範な使用の他に, もう1つ重要な要因がある。それは, いわゆる「寝たきり老人」において多く行われていた, 経鼻的栄養チューブである。これらのチューブが挿入されている患者の咽頭からは, 緑膿菌が多く検出された。気道内にカテーテル類を設置すれば, 大腸菌や肺炎桿菌などのいわゆる腸内細菌が上行して咽頭から検出されるようになり, 急性副鼻腔炎や肺炎などが惹起されることはよく知られていることである。そして, これに抗菌薬を使用していれば, 必ず緑膿菌に置き換えられる。このことは, 前述した新生児室における緑膿菌感染症の多発を考えれば明らかである。しかし, この経験は全く生かされていなかった。当然のことながら, これらの患者には広領域β-ラクタム薬と抗緑膿菌用アミノグリコシド系薬としてゲンタマイシン (GM) が併用されていた。

筆者らは, これらの患者から, 総てのβ-ラクタム薬に耐性を示すのみならず, GMにも高度耐性を示すブドウ球菌を分離し, そのブドウ球菌から6'-AAC+2"-APHというアミノグリコシド系薬の2つの部位を修飾する酵素を見出した^{47, 48)}。いわゆるbifunctionalといわれる酵素を産生する本邦特有の当初のMRSAである。筆者らはこのようなMRSAを, その他のMRSAと識別するためにGM耐性型MRSAと称することとした。

この時点で, 欧米においてもMRSAは検出されていたが, その多くは耐性ブドウ球菌用ペニシリンの1つであるメチシリンに耐性を示しても, アミノグリコシド系薬にまで同時耐性を示すような菌株は, 多くは見られなかった⁴⁹⁾からである。ただし, 現状では欧米においても, GM耐性型のMRSAは検出されており^{50, 51)}, なお且つbifunctionalなアミノグリコシド系薬修飾酵素を産生する菌はMRSAのみならず, 感染性心内膜炎由来の腸球菌⁵²⁾にも見られている。

XIII. *MecA* geneの発見

当時, 欧米の文献には臨床で分離されるMRSAには, ある種のβ-ラクタム薬含有感受性ディスクの周辺に特異的な二重リングを形成する菌があることが報ぜられていた⁵³⁾。筆者らも臨床から分離したMRSAの中に, セフチゾキシム含有ディスクの周辺に, 大きな二重リングを形成する菌を認めていた(図12)。この現象より, 筆者らは, これらのブドウ球菌には, ある種のセフェム系薬のある濃度に触れると, 特異的に誘導されてくるβ-lactamaseのようなメチシリンを不



図12 β -ラクタム薬含有ディスク周辺に見られるMRSAの二重リング像

活化する物質があるのではないかと考えた。いわゆる誘導型耐性に着目したのである。

そのため、セフトゾキシムを始めとするいくつかの β -ラクタム薬について、段階的な希釈濃度を添加した液体培地を作成し、その培地中で培養したMRSAの細胞を破碎し、その膜画分についてSDS-ポリアクリルアミドゲル上における電気泳動を行った。そして添加した β -ラクタム薬により多少の量的相違はあるが、微量のセフェム系薬剤の存在により、明らかに増量してくる蛋白があることを見出した(図13)⁵⁴⁾。

筆者らは、この特異な蛋白をコードするDNA断片を採取し、大腸菌への形質転換を行い、PBP2'の機能が大腸菌においても発現することを確認した(図14)⁵⁵⁾。更にこの大腸菌から、この遺伝子を再びメチシリンに感受性を有する黄色ブドウ球菌にクローニングして、MRSAとしての機能を発現することを確認した⁵⁶⁾。これが筆者らが *mecA* 遺伝子を発見するに至った経緯である。

XIV. MRSAの変遷

上述した実験において、筆者らが最も苦労したのはMRSAからPBP2'を支配する遺伝子を採取することであった。また、これらの遺伝子の大腸菌への導入の後に、再び黄色ブドウ球菌への形質転換を行う際に適当なベクタープラスミドが見当たらなかったことにある。何故ならば、黄色ブドウ球菌はDNaseを産生することもあって、染色体上にあるDNA断片を採取す

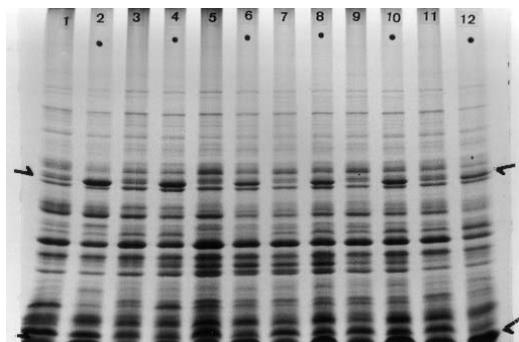


図13 β -ラクタム薬添加液体培地で培養した際に見られるMRSA膜画分のSDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動像

註：奇数カラムは非添加時、偶数カラムは添加時の膜画分、偶数カラムにのみ矢印で示した上方と下方にバンドの太い部分が見られる。上方がPBP2'、下方はペニシリナーゼである。

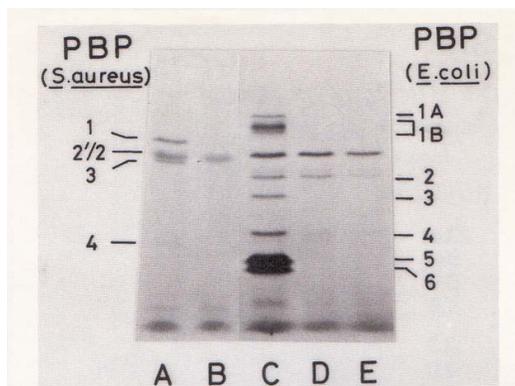


図14 MRSAのPBP2'を支配するDNA断片の大腸菌へのクローニング

註：MRSAのPBP2'と同じ高さの位置に、本来の大腸菌では見られないバンドが見られている。

ることは、大腸菌に比してはるかに困難なことであったからである。

今にして思えば、当時筆者らは多くの臨床検査材料を日常の検査として扱っていた。このことが僥倖があったというべきであろう。前述したように、筆者らが当初に臨床より分離したMRSAは内科系病棟の寝たきり老人から分離されたGM耐性型のMRSAである。このGM耐性遺伝子はPlasmid上にあり、染色体上にある *mecA* 遺伝子とは明らかに異なる場所に位置していた(図15左上段、図16)⁵⁷⁾。

一方、間もなくして分離され始めたのが、前述した外科領域での術後感染予防としての広領域セフェム系薬使用例からのMRSAである。これらのMRSAの多くはアミノグリコシド系薬のTobramycin (TOB) に

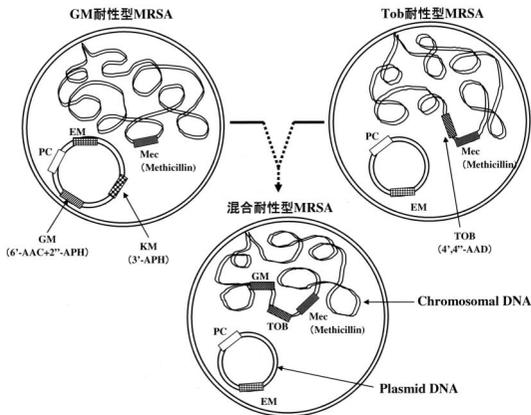


図15 MRSAの変異—主な薬剤耐性遺伝子の存在部位

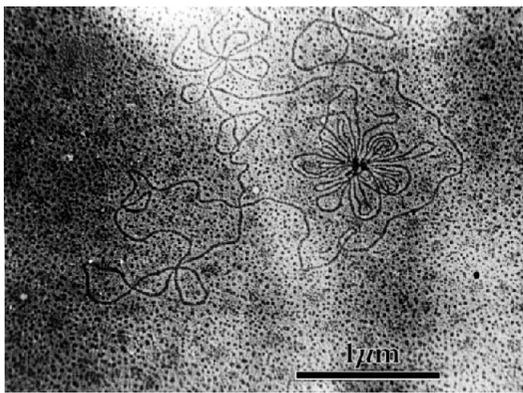


図16 GM耐性型MRSAの溶菌操作により見出された巨大なplasmid

註：リボンのようにまどめられているのが本来の姿である。その周囲に環状に広がっているのは、リボンのようにまとめていた蛋白が解けたものである。

耐性を示していた⁵⁸⁾。筆者らはこのことから、これらのMRSAをTOB耐性型MRSAと称していた。そして、このTOB耐性遺伝子は、各種の制限酵素を用いたmappingにより染色体上の*mecA*遺伝子の直ぐ近くに位置することをつきとめた(図15右上)⁵⁹⁾。つまり、*mecA* geneの発見はTOB耐性遺伝子をマーカーとして行ったことにより成功したのである。

一方、この実験が成功した頃、各病棟から検出されるMRSAは、既にGM耐性遺伝子もTOB耐性遺伝子も共に染色体上に組み込まれていた(図15下段)^{60,61)}。このようなMRSAを筆者らは混合型耐性MRSAと称することにしていた。つまり、混合耐性型のMRSAが同一病院内で、極めて短期間のうちに出現してきたことにMRSAの変異の意味がある。これが、筆者らが認めたMRSAの急速な変異の始まりである。筆者

らはその急速な変化の激しさに圧倒され、再びかつての多剤耐性ブドウ球菌の時代に思いが遡っていったのである。

XV. MRSAの爆発的な蔓延から学ぶもの

薬剤耐性ブドウ球菌による感染症が爆発的に流行した時期は今までに3回ある。

1回目は前述したphage型80/81あるいは52/52A/80/81といわれる多剤耐性ブドウ球菌による小児の膿胸が多発した時代^{24~27)}で、その期間は1955年から1965年頃までの約10年間である。この時期は、前述したように広領域抗菌薬CPやTCが盛んに使用され始めた時期である。腸管内の細菌叢は変動し、下痢やカンジダによる菌交代現象が多くの小児に見られていた³⁰⁾。

2回目は、ここではあまり詳しくは触れなかったが、1974年から1976年までの短い期間で、この期間に限って小児の膿胸が多発したことがある⁶²⁾。これらの小児膿胸の病巣より分離された黄色ブドウ球菌は、第一世代セフェム系薬をも容易に不活化する大量のβ-lactamaseを産生していた。しかし、この時期における小児から分離される大腸菌や肺炎桿菌は、まだ第一世代セフェム系薬に好感受性を有していたのである。ただし、このことは東の間の現象で、間もなく小児から分離される大腸菌や肺炎桿菌もまた、大量のβ-lactamaseを産生するに至り、この時期における小児の膿胸もまた、短期間のうちに収束したということである。

3回目は1982年以降今日に至る(?)MRSAの流行である。この時期は第3世代セフェム系薬が広範に使用され始めた時期である。ただし、多発したのは小児の膿胸ではなく、MRSA腸炎^{63~65)}あるいは高齢者における肺炎^{66~69)}(?)であった。また、IVH等に起因するMRSA菌血症や敗血症⁷⁰⁾が起きてきたことも新しい出来事である。今日に至るの後に(?)を付したのは、この間においてMRSAが激しい変異を繰り返したのは、第1回目の多剤耐性ブドウ球菌流行の時代と同様に、ほぼ10年間であったと認識しているからである^{60,61)}。また、肺炎の後にも(?)を付したのは、MRSAによる肺炎といわれる例において、黄色ブドウ球菌感染症特有の肺組織内に膿瘍を形成する疾患は滅多に見られていない^{66~69)}からである。MRSAによる肺炎といわれた患者の多くは、高熱と浸出性の喘鳴を伴う呼吸困難と血圧の低下が主であり、これらの症状は、MRSAの産生するTSST-1に由来するもので、MRSAの多くは化膿菌としての病原性に乏しいものとなっていると考えられたのである。

XVI. MRSAの現状に対する認識

MRSA 流行の現状はまだ終わらないと警告する方も多くおられる。確かにMRSAは流行が見られ始めた1982以来約20年を経た今日においても、病院内でMRSAによる罹患患者は現実に存在する。更には病院という環境を乗り越えて、市中にいる老人や小児にまで拡散しているという事実もある⁷¹⁻⁷³。それらの報告によれば、欧米諸国においても本邦においても、当初に見出されたMRSAとは遺伝子レベルにおいても、生物活性の上においても微妙に異なるMRSAが見られ始めている。また、病院内分離のMRSAと乖離したMRSAが市中から分離されていることもある。それに対する警告は必要であるが、それは前述したかつての多剤耐性ブドウ球菌流行の際に宇野らが示した prophage による激しい変異の後の先祖帰りの1つであると認識している。もちろん、先祖帰りといっても、新たに出現した菌は昔ながらのブドウ球菌と全く同じというものではない。それぞれのMRSAが生息する環境に応じて、遺伝子のいくつかを変異させたり、機能させなくしているということである。筆者らの今後のMRSAに関する最大の関心事は、これらのMRSAが何時化膿菌としての病原性を復活してくるかということである。

この防止のためにも、上述した3回にわたる黄色ブドウ球菌感染症の爆発的な流行に関わる共通事項を改めて記しておく。

a) 広領域の新規抗菌薬が使用され、腸管内細菌叢が極端に抑制されると、菌交代現象として、薬剤耐性の黄色ブドウ球菌が発育してくる。

b) 同上広領域抗菌薬が広範な地域で一斉に使用されるような事態が生ずると、これらの薬剤耐性ブドウ球菌は爆発的に流行するし、他の黄色ブドウ球菌と交差して、激しい変異を繰り返す。

c) しかし、腸管内の細菌叢が繁用されている新規広領域抗菌薬に次第に耐性を獲得して、腸管内の細菌叢が極端に抑制されなくなってくると、黄色ブドウ球菌の爆発的な流行もまた終焉する。

d) ただし、器質疾患を有する、またはカテーテル等の異物を体内に留置する患者においては、緑膿菌が定着することを免れないということである。

XVII. Mutant Prevention Concentrationについて

もう1つ、MRSAから学ぶ重要なことがある。それはMRSAが、その頃開発されたニューキノロン薬に容易に耐性となったということである。MRSAはNorfloxacinのsubMIC含有培地中での4代継代培養

程度で容易に耐性となることが筆者らの共同研究者によって見出された⁷⁴。この現象はニューキノロン系薬が臨床治験にあった段階で見出されたことに大きな意義がある。この耐性遺伝子は*norA*と称され、efflux pumpとしての機能を発現することが判明した⁷⁵⁻⁷⁶。

爾来、様々な菌種においてニューキノロン系薬を排出する機構が解明されてきている⁷⁷⁻⁸²が、最も肝要なことは、これらの耐性菌は臨床で高濃度の抗菌薬に曝されることによって生ずる高度耐性菌とは異なり、試験管内で生ずる耐性菌と共通な部分も有する軽度耐性菌として、臨床の場でも生じ得るという事実を突き付けたことである。

欧米あるいは香港でニューキノロン薬耐性の肺炎球菌の出現が問題となってきた⁸³⁻⁹²が、本邦では大きな問題となっていない。ニューキノロン系薬は本邦でも多くの症例に使用されているのに、何故肺炎球菌にニューキノロン薬耐性菌が臨床で問題になるほどに出現してこないのであろうか。不思議なことである。この相違は、ニューキノロン系薬の常用投与量の相違に起因する可能性を有する。欧米のニューキノロン系薬の常用投与量は本邦の2倍である。当然、欧米の患者と本邦の患者に投与されたニューキノロン系薬の血中濃度は相違する。そしてニューキノロン系薬耐性肺炎球菌は、本邦でニューキノロン系薬が示す血中濃度以上のところで出現してきている可能性を有している。

ニューキノロン系薬には開発当時から臨床の使用においても、使用したニューキノロン薬に耐性を示す突然変異株が出現することはよく知られていることである。この現象は一般にニューキノロン系薬が主要な標的としているDNAジャイレースの*gyrA*に変異が生じた後にトポイソメラーゼIVのsubunitを支配している遺伝子*parC*の変異によるものと解されている⁹³。そしてDNAトポイソメラーゼIVが阻害されるにはgyraseが阻害されるニューキノロン系薬の濃度より、より高濃度を必要とすることから、これらの耐性変異株に対応するためには、ニューキノロン薬の用法用量を改めて検討する必要があるというのである。そして、この検討に対して、Mutant Prevention Concentration (MPC)なる用語を使用して警告を発している⁹⁴。このような変異株の出現に関しては、ニューキノロン系薬のC8-methoxy置換基の有無によって多少の相違はあるが、ニューキノロン系薬には耐性変異株を選択し難くする至適濃度がある^{94,95}というのである。今後の更なる検討が必要であるが、本邦の常用

投与量の血中濃度では、その至適濃度には達していないのかもしれない。既に肺炎球菌について、いくつかのニューキノロン薬を対象にして、このMPCの検討を行っている論文も見られる⁹⁶⁾が、本邦におけるニューキノロン系薬の常用投与量が耐性肺炎球菌の出現にブレーキを掛けているのであれば喜ばしいことである。しかし、実際には喜んでばかりはいられないことも生じている。

それは本邦での淋菌におけるニューキノロン耐性菌の出現率は、初期ニューキノロン薬が臨床に供せられた段階で急速に高まってきているということである^{97,98)}。これらの論文に示されるニューキノロン耐性に関わる遺伝子の変異の趨勢からみれば、本邦においてニューキノロン系薬が淋菌性尿道炎の第1選択薬として投与されていること、更には欧米に比して1/2量に過ぎない本邦での常用量が、定法に従って2~3回に分割されて投与されているという事実と関連することを否定できない。もちろん、患者が処方されたニューキノロン薬を処方どおりに服用していたかという問題も考慮に入れる必要がある。しかし、いずれにしても、本邦におけるニューキノロン系薬の投与方法・投与量は、MPCに則って再検討しなければならない時期にきていると考えるのである。

XVIII. 臨床で生ずる軽度耐性菌が意味するもの

このようなニューキノロン系薬に見られるMPCという問題は、今までに多く論議されてきた臨床における高度耐性菌とも、subMICの薬剤濃度下での継代培養で作成する試験管内耐性菌とも異なる重要な問題を提起している。何故ならば、その発生機序は異なるとしても、このような軽度耐性菌が臨床に深刻な問題を投げかけているのは、他の抗菌薬でも見られるからである。

それは、いうまでもなくペニシリン耐性肺炎球菌(PRSP)の出現である。その他に、欧米での出現頻度はまだそれほど高くはないが、 β -ラクタマーゼ非産生アンピシリン耐性インフルエンザ(BLNAR)も本邦では重大な問題となりつつある⁹⁹⁾。ただ、誤解のないように付け加えておくと、BLNARという呼称は、本来は β -ラクタマーゼを産生せずにアンピシリンに耐性を示すようになった細菌について適用される言葉である。本文においてBLNARとしたインフルエンザ菌は正確にはBLNAR *H. influenzae*と記述すべきものである。しかし、略語として長くなるので、ここでは単にBLNARと表現させて頂く。

PRSP, BLNARの出現が臨床上に問題を投げかけ

始めたのは、小児・ことに0歳から2歳頃までの乳幼児に難治な急性中耳炎、あるいは遷延する気道感染症が増加してきたことによる^{99,100)}。更にはPRSPあるいはBLNARによる化膿性髄膜炎が急増し^{101~103)}、これに対する適切な抗菌薬の選択肢が極めて難しくなってきたことにある^{104~106)}。このことが大変重要な問題なのである。

PRSPやBLNARが出現してきた背景には、事情の異なる2つのことがある。その1つは、医療制度の低い国において、先ず出現してきたということである^{107,108)}。その原因にはペニシリン系薬剤の不規則あるいは不十分な投与が大きく横たわっている。

しかし、PRSPやBLNARの出現は高度医療先進国においても出現してきている¹⁰⁸⁾。これが2つ目の問題である。それらの国々、ことに本邦においては図17に示す如く、血中濃度がせいぜい $1\mu\text{g/ml}$ 程度の第三世代経口セフェム系薬が市場に供給されるに従って、急速に増加してきているのである。第三世代セフェム系薬の特徴は前述した如く、細菌が分裂・増殖する際に必要な菌の中央部に形成される隔壁の合成酵素を特異的に阻害することにある⁴⁵⁾。極言すれば、菌は分裂・増殖は抑制されるが、長いフィラメントを形成し、殺菌に至る効率に劣るということである。このような細菌の隔壁合成を担う酵素蛋白は大腸菌ではPBP3、ブドウ球菌ではPBP2あるいはPBP2'¹⁰⁹⁾、肺炎球菌ではPBP2 x^{110,111)}、インフルエンザ菌ではPBP3a/3b¹¹²⁾が該当する。

上述した経口用の第三世代セフェム系薬は当然これらのPBPに強い親和性を示すが、一般にヒト腸管からの吸収性に劣り、その血中濃度はほぼ $1\mu\text{g/ml}$ 程度で低いという問題がある。肺炎球菌やインフルエンザ菌が起炎菌となる小児の上咽頭や中耳に分泌される薬剤濃度は薬剤により多少の相違はあるが、血中濃度の約1/10である。しかも殺菌性に劣るのであるから、PRSPあるいはBLNARは容易に選択されてくるはずである。

換言すれば、PRSPやBLNARの出現に関して、MRSAが出現した教訓は一向に生かされていないというべきであろう。MICは良好であるが、作用機作としては細菌の中央隔壁の合成を担うPBPにより強い親和性を有することに依存し、殺菌性にやや劣る β -ラクタム薬を開発する必要があるに当たったのであろうか、その開発並びに一般感染症への弊用が如何なる結果を招いたかを、関係各位はしっかりと胸に手を当てて考えてみる必要がある。近年の耐性菌多発の汚点は、正にこの一点に集中しているように思えてなら

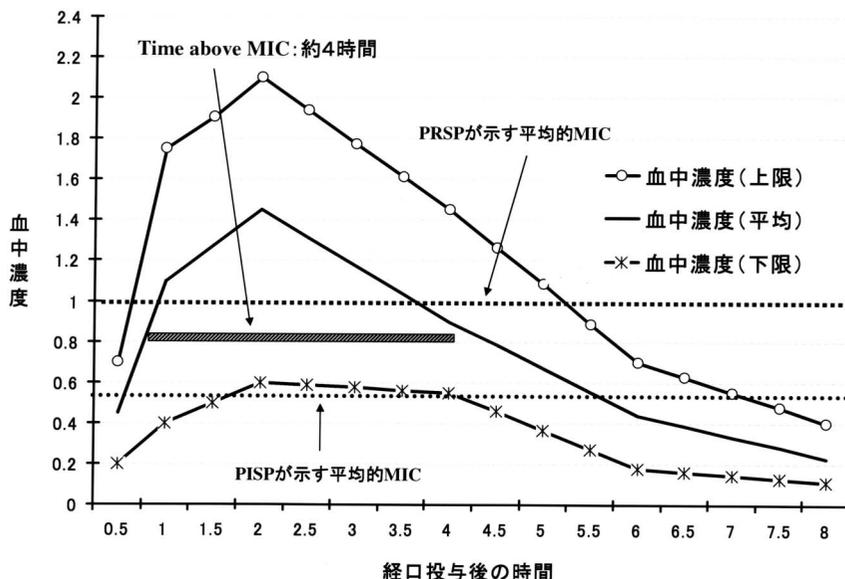


図17 経口用第三世代セフェム系薬の血中濃度と有効性に関わる問題

註：経口用プロドラッグは血中濃度に個人差があるのが特徴である。Craigの理論によれば、セフェム系薬の臨床での有効血中濃度（Time above MIC）は、通常1回投与間隔時間の50%を上回る必要がある（少なくとも40%以上であることが最低条件）。つまり、1日3回投与のセフェム系薬では、1回の投与につき、4～3.2時間、MICを上回る血中濃度が必要となる。この図においては、血中濃度の低い患者においてはPISPに対する有効性は期待できないし、PRSPに対しては血中濃度の高い患者でしか有効性は期待できない。

ないのである。

XIX. 抗菌薬の薬剤耐性菌に関わる命題

抗菌薬の薬剤耐性について今考えることは、ヒトにおける薬剤耐性菌は、高濃度でも低濃度でも起こり得るということである。それは薬剤耐性のメカニズムの量より質への転換を意味する。

即ち、高濃度の薬剤に曝されることによって生ずる耐性菌は、菌の本質は変えずに、薬剤を分解あるいは修飾する酵素を量的に産生することによって、高度耐性となる。

一方、低濃度の薬剤に曝されることによって生ずる耐性菌は、抗菌薬が作用点としている菌が本来有する機構を質的に変異、あるいは排出機構を発現させることによって、曝される薬剤濃度に見合う程度の耐性菌となるということである。

そして何よりも重要なことは、何度も述べることであるが、高濃度の薬剤に一齐に曝され、生体内に寄生するほとんどの細菌が抑制される環境が生ずると、黄色ブドウ球菌は新しい耐性菌となって猛威を振るうということである。

更には、体内に器質的な障害あるいはカテーテル等

の異物が設置されると、緑膿菌などの環境由来の細菌が定着し、極めて難治な事態が生ずるということである。

以上、述べてきたような耐性菌の実情を考えると、臨床において最も重要なことは、患者から検出された耐性菌のルーツを考えることである。そのことがその耐性菌に対応するための基本的姿勢であると考えらるからである。

a) 薬剤耐性となり易い細菌の多くはヒト腸管由来の菌である

例としては、昔ながらの多剤耐性としての赤痢菌、大腸菌あるいはブドウ球菌などが該当する。赤痢菌を除いてこれらの細菌の多くは、通常はヒトの腸管に常在するのが特徴である。つまり、腸管は日常の生活を通じて様々な物質が頻回にしかも大量に流入してくる場である。もちろん、流入してくる物質の中には腸管内に生息する細菌にとって好ましからざる物質もあり得る。そのため、腸管内に生息する細菌には、これらの好ましからざる物質に対応する代謝機構あるいは排出機構を本質的に備えているはずである。そして、これらの耐性機構で対応できない物質が流入してきた際には、例えばプラスミドのように近隣の常在菌から、

その耐性機構を受け入れ、それらを共有することによって自らが生き延びるのみならず、ヒト常在細菌叢のバランスを保つ働きをする。

また、これらの細菌は、赤痢菌を除いて通常はヒトに利することはあっても、病原性を発揮することは少ない。しかし、一度ヒトの何処かの組織内に迷入して、その入り口が閉鎖されると、化膿菌として強烈的な病原性を発揮する特徴も兼ね備えている。

b) 本来多くの薬剤に耐性を示す細菌の多くは環境由来の菌である

例として、緑膿菌などのいわゆる非発酵性グラム陰性桿菌、セラチア菌、腸球菌、あるいは真菌などが挙げられる。これらの細菌は腸球菌を除いて、排水口などの環境に広く分布し、生育に適さない汚染した環境であっても、あるいは清流が僅かに淀んでいる場所であって、僅かな栄養源さえあれば生き長らえていく機能を有する。もちろん、生育に不適当な物質に対応する代謝機構、排出機構をも本質的に有している。

腸球菌はヒトの腸管内に常在する菌であることから、上述したa) に分類した方が理解し易いのかも知れないが、人畜共通の常在菌で、その交差感染の頻度も高く、広く環境に分布し、本質的な耐性機構を多く有していることからb) は分類した方が理解し易い。

そして、これらの菌にはa) に分類した菌ほどの強烈的な病原性を発揮することは少ないが、ヒトの感染防御能が低下している際には発症もするし、難治となる特徴を有する。

c) 薬剤耐性となり難い細菌の多くはヒト鼻咽腔由来の菌であることが多い

例としてはA群溶連菌、肺炎球菌、インフルエンザ菌などが挙げられる。これらの細菌の多くはヒトの鼻咽腔に棲息する。そしてウイルス感染などに伴って、気道粘膜に障害が生ずれば、その部位に定着して増殖し発症する。しかし、最近、これらの薬剤耐性となり難いといわれてきた菌に、PRSPあるいはBLNARなどの軽度耐性菌が増加してきて、新たな問題を提起していることは前述したとおりである。

XX. 詳しく言及できなかった耐性菌について

本稿において、あまり触れることの出来なかった抗菌薬あるいは耐性菌について要点のみを述べておく。

1. A群溶連菌について

器質的障害を有する呼吸器感染症あるいは慢性副鼻腔炎等において形成されるバイオフィーム抑制のために、マクロライド系薬が長期に亘って使用されることは、もはや学問的な定説となっている。また、欧米に

おいてはHIV感染症に伴いCD4が低下した患者における非定型抗酸菌感染症発症防止のためにマクロライド系薬が長期に亘って投与されていることは周知の事実である。このような世界的に見られるマクロライド系薬の広範な使用により、A群溶連菌や肺炎球菌にマクロライド耐性菌が増加することは必須で、既にいくつかの文献^{113~115)}で指摘されている。ことにA群溶連菌のマクロライド耐性は肺炎球菌におけるPRSP共々、抜本的な解決法を図らない限り、いずれ過去に見られたA群溶連菌の周期的な流行が復活してくることが危惧される。

2. 腸球菌について

免疫不全状態において行う高度医療の増加と共に、ポリペプチド系薬に耐性を示す菌は増加すると考えられる。単剤での投与で本菌による感染症を治癒せしめることは、もはや困難なことで、腸球菌の有する代謝機構を複数の箇所ブロックするような合剤を考えない限り、本菌に有効に働く抗菌薬は存在しないと考えている。

3. 大腸菌を始めとする腸内細菌について

様々な β -ラクタム薬が使用されている本邦においては、現状においても欧米とは異なる多様な β -lactamaseが検出されていると理解している。目下、その多様性についての解析が遺伝子レベルで行われているが果たして、そのように細分化して解析することが臨床に何をもたらすのか、抗菌薬の選択に何か利するところがあるのか、そのことを考えることが今後必要であろう。

4. 緑膿菌を含む非醗酵菌について

カルバペネム系薬が長期に亘って使用された患者からのmetallo- β -lactamaseを産生する緑膿菌の出現は避けられないと理解している。今こそ、カルバペネム系薬の広範な使用については避けるべきで、カルバペネム系薬を使用しなければならない患者の適正な選択と適正な使用法について基準が設けられるべきであろう。しかし、如何に適正に使用したとしても、対象となる患者の多くが器質的疾患を有する患者であれば、耐性菌の出現は避けられない。例えば、metallo- β -lactamase inhibitorとの併用により、カルバペネム系薬に耐性を示す菌の出現を如何にして最小限に食い止めるかという方策を見出すことが極めて大切である。

一方、注射剤に比して、血中濃度の低い経口用カルバペネム系薬の使用により、果たしてmetallo- β -lactamaseを産生する緑膿菌は出現してくるのか、このこともまた、今後の重要な課題である。何故ならば、小児におけるPRSP感染症に対応できる抗菌薬は経口

カルバペネム系薬を開発する以外に、今のところ良策がないからである。

5. フルオロキノロン系薬について

抗緑膿菌用ニューキノロン薬に限らず、ニューキノロン系薬については、efflux pump を regulate するような薬剤を考えない限り、遠からずグラム陰性桿菌に耐性菌が増加してくることは明らかで、このままでは臨床での有用性すらも乏しくなってくると考える。また、今後は前述した如く、MPC を考えた投与設計を考えない限り、肺炎球菌や淋菌においても耐性菌が増加してくることも必須である。

XXI. おわりに

以上、自験例を中心として、抗菌薬の開発と薬剤耐性菌の歴史に関わる自らの意見を述べてきたが、今日ほど感染症の治療に関連して、パスツールやコッホ等の先達の人々が、細菌を発見した100年前において何を考えていたかということに想いを致さざるを得ないのである。

感染症治療の原点はワクチン接種、抗菌薬療法、血清療法の3点にあったはずである。即ち、ワクチン接種は感染症の予防的措置であり、抗菌薬療法は感染症発症後の措置であり、血清療法は抗菌薬では補いきれないところの緊急措置として必要であったということである。

この3原則を顧みることなく、抗菌薬の開発にのみ、人類が多くの知恵が注いできたところに今日の耐性菌の問題がある。もはや耐性菌を元の感性菌に戻すことはできない。できたとしても、それは人類が抗菌薬の使用を停止し、その時代が何世代も経過しなければ到達できないことである。思えば取り返しのつかない事態に立ち至っているというべきであろう。

つまり、上述した感染症治療の3原点に立ち戻ったとしても、現状における耐性菌に対応できる適切な抗菌薬は、もはや底をつきつつあるのである。そして重要なことは、このような現状を踏まえつつも、なお且つこれらの耐性菌に対応できる抗菌薬の開発を依然として続けなければならないということである。しかし、抗菌薬の資源には限りがある。果たして単一の抗菌薬で、これらの耐性菌に有効な抗菌薬の開発は今後とも可能なか。耐性菌の複数の代謝機構を抑えるようなことを考えない限り、今後の抗菌薬開発は望み薄なのではなかろうか。抗菌薬の開発に向かうには、抗菌薬開発以来の今日まで歩んできた道を謙虚に受け止め、その論理を持って立ち向かっていかなければならないと考えるのである。

文献

- 1) Ehrlich P. 1904. Berliner Klin Wochenschr., Farbtherapeutische Versuche bei Trypanosomerkankung. No.3: 320-332, No.4: 362-365.
- 2) Ehrlich P. 1909. Bericht d deutsch Chem Sesellschaft. Über den jetzgen stand der Chemotherapie. 42: 17-47.
- 3) Ehrlich P. 1913. Lancet. Chemotherapeutics: scientific principles, methods, and result. August 16: 445-451.
- 4) Domagkg. 1935. Ein Beitrag zur Chemotherapie der Bakteriellen Infection. Deutsche Med Wchnschr. 61: 250-253.
- 5) Trefouel J, Nitti F, Bovet D. 1935. Activity of p-aminophenylsulfamide on experimental streptococcal infections of the mouse and the rabbit. Comptes rendus de la societe de biologie 120: 756-758.
- 6) Finland:M. 1942. The present status of the higher types of antipneumococcus serum. JAMA 120: 1294-1307.
- 7) Delamater ED, Jennings R, Wallace A W. 1946. Preliminary report of an outbreak of streptococcal disease caused by a sulfadiazine resistant group A, Type 17 hemolytic streptococcus. J Inf Dis 78: 118-127.
- 8) Roberg N. 1946. An epidemic caused by a sulfadiazine resistant strain of the *streptococcus hemolyticus* (group A, Type 17) . J Inf Dis 78: 135-146.
- 9) Wilson OG. 1946. An outbreak of sulfadiazine resistant streptococcus infection at lowry field, Colorado. J Inf Dis. 78: 147-152.
- 10) 内山圭吾. 1950. 抗菌物質による2~3の急性伝染病の治療. 日本医師会雑誌 24: 899-910.
- 11) 小張一峰, 辻村 啓. 1950. 赤痢菌の抗スルファミン性と臨床との関係 (第一報) . 日伝病誌, 28: 69-78.
- 12) 長岐佐武朗. 1951. 細菌性赤痢のサルファ剤療法. 最新医学 6: 447-456.
- 13) 三橋 進: 1963. 伝達性ある薬剤耐性因子 (R) について. 蛋白質核酸酵素 8: 216-228.
- 14) 厚生省大臣官房統計調査部. 1997. 患者調査, 法定伝染病・指定・届出伝染病患者数・罹患率 (人口10万対) . p. 56-63.
- 15) 鈴木成美, 中沢昭三, 潮田敏康. 1956. 昭和26年以降5ヶ年間京都地方に流行せる赤痢菌の薬剤耐性の推移について. Chemotherapy 4: 336-338.
- 16) 北本 治, 滝上 正, 笠井直倫, 他. 1956. 昭和30年度分離赤痢菌の薬剤感受性. 日伝病誌 30: 403-404.
- 17) 薬剤耐性赤痢菌研究会. 1967. 薬剤耐性赤痢菌の分布に関する広域調査 (1965) . 日伝病誌 41: 99-107.
- 18) Rountree PM. 1953. Bacteriophage typing of strains

- of staphylococci isolated in Australia, Lancet, 514-516.
- 19) 春原 憲：1958. 本邦小児より分離せるブドウ球菌のフェージ型別に関する研究。第1報, 健康小児の咽頭より分離せるブドウ球菌のフェージ型別に関する検討, 日児誌62: 1269-1274. 第2報. 1958. 上気道疾患を有する小児に咽頭より分離せるブドウ球菌のフェージ型別による検討, 日児誌62: 1275-1281.
- 20) ブドウ球菌耐性研究班 (班長：市川篤二). 1966. ブドウ球菌の薬剤耐性Ⅰ, 本邦各地から分離されたブドウ球菌の薬剤耐性とそのフェージ型別について, Chemotherapy, 14: 1-8.
- 21) ブドウ球菌耐性研究会 (班長：市川篤二). 1966. ブドウ球菌の薬剤耐性Ⅱ, 本邦各地から分離されたブドウ球菌の薬剤耐性とそのフェージ型の年次変化について, Chemotherapy, 14: 392-396.
- 22) ブドウ球菌耐性研究会 (班長：市川篤二). 1966. ブドウ球菌の薬剤耐性Ⅲ, 本邦各地から分離されたブドウ球菌の各研究施設別, 分離病巣別に差異並びに東京地方におけるその年次変化, Chemotherapy, 14: 633-640.
- 23) ブドウ球菌耐性研究会 (班長：市川篤二). 1967. ブドウ球菌の薬剤耐性Ⅳ, 本邦各地から分離されたブドウ球菌の薬剤耐性とフェージ型との関係及び新薬に対する耐性について, Chemotherapy, 15: 195-197.
- 24) Disney ME, Wolff J, Wood SBW. 1956. Staphylococcal pneumonia in infants, Lancet 270: 767-771.
- 25) Bloomer WE, Giamma S, Cooke RE et al. 1959. Staphylococcal pneumonia and empyema in infancy, J Thoracic Surg., 30: 265-272.
- 26) 八木二郎. 1960. 小児膿胸の臨床的統計的観察, 小児科診療 23 : 45-53.
- 27) 鬼沢仁一, 島 信幸, 吉原昭次, 他. 1960. 最近5年間におけるブドウ球菌感染症の臨床, 小児科診療 23: s219-226.
- 28) 宇野 進. 1968. ブドウ球菌のprophageの研究 第Ⅲ篇 Prophageによるブドウ球菌へのtetracycline耐性の導入並びにそれに伴う菌の諸性状の変化. 日本小児科会誌 72: 1037-1049.
- 29) 生方公子, 紺野昌俊, 沢井 稔, 他. 1977. 最近の重症ブドウ球菌感染症に対する疫学的研究 第2篇 分離したブドウ球菌のフェージ型およびプロフェージ型について. 小児科臨床 30: 1513-1520.
- 30) 竹下尚徳. 1968. 小児ブドウ球菌感染症に関する研究, 第4編 下痢患児の咽頭と糞便におけるブドウ球菌, 日本小児科会誌 72: 988-997.
- 31) Mitsuhashi S, Harada K, Hashimoto H et al. 1961. Drug-resistance of enteric Bacteria. 5. Drug-resistance of *Escherichia coli* isolated from human being Japan. J. Exp. Med., 31: 53-60.
- 32) 善養寺浩, 中上千富美, 辺野喜正夫, 他. 1961. 日本細菌学会誌 16: 1015-1016.
- 33) グラム陰性桿菌研究会. 1967. グラム陰性桿菌の薬剤耐性の研究第一報, 病巣由来菌の同定とその薬剤耐性 (1965年), Chemotherapy, 15: 581-587.
- 34) Assy LD, Koch R. 1960. Pseudomonas infections in infants and children. New Eng. J. Med., 262: 1062-1066.
- 35) 滝上 正, 北本 治, 谷 莊吉. 1964. 緑膿菌感染症の臨床的研究, 第3報 緑膿菌の喀痰内分布, 日伝病誌 38: 331-317.
- 36) 西村忠史, 高木道生, 小谷 泰, 他. 1970. 緑膿菌性敗血症について. 小児科臨床 23: 143-154.
- 37) 丸山静男, 滝本昌俊, 末広忠雄, 他. 1971. 新生児室における乳児の糞便からの *Pseudomonas aeruginosa* 検出率と血清型について. 日本新生児学会誌 7: 146-150.
- 38) 紺野昌俊, 生方公子. 1973. 緑膿菌感染症の治療上の問題点. 小児科臨床. 26: 269-276.
- 39) 藤井良知, 紺野昌俊, 生方公子. 1970. ペニシリン, セファロスポリンC系薬剤による大腸菌のフィラメント形成並びにその臨床的意義について 第1篇 セファレキシン投与後慢性腎盂腎炎患児の尿中に出現した大腸菌のフィラメント像およびスフェロプラスト像並びにそれらと再発の関係. 感染症学雑誌 44: 62-71.
- 40) 紺野昌俊, 生方公子, 藤井良知. 1970. ペニシリン, セファロスポリンC系薬剤による大腸菌のフィラメント形成並びにその臨床的意義について 第2篇 基礎的検討. 感染症学雑誌 44: 72-85.
- 41) 生方公子, 紺野昌俊, 藤井良知. 1970. ペニシリン, セファロスポリンC系薬剤による大腸菌のフィラメント形成並びにその臨床的意義について 第3篇 電子顕微鏡による検討. 感染症学雑誌 44: 146-155.
- 42) 藤井良知, 紺野昌俊, 岡田和穂, 他. 1970. 小児科領域におけるCefazolinの基礎的ならびに臨床的検討. Chemotherapy. 18: 645-657.
- 43) 紺野昌俊, 生方公子, 高橋洋子, 他. 1977. T-1220に関する基礎的ならびに臨床的検討. Chemotherapy. 25: 1156-1172.
- 44) 生方公子, 高橋洋子, 紺野昌俊, 他. 1978. MecillinamとPenicillinあるいはCephalosporin系薬剤との併用効果について. Chemotherapy. 26: 351-360.
- 45) 紺野昌俊, 旭 泰子, 生方公子. 1999. 大腸菌のペニシリン結合蛋白に対する β -ラクタム薬の親和性がMIC, 殺菌効果ならびに形態変化におよぼす影響について. 日化療会誌 47: 271-286.
- 46) Kobayashi H. 1995. Airway biofilm disease: clinical manifestations and therapeutic possibilities using macrolides. J Infect Chemother. 1: 1-15.
- 47) 紺野昌俊, 生方公子, 白幡公勝, 他. 1982. 本邦で分離されたゲンタマイシン耐性の黄色ブドウ球菌について 第3編 アミノグリコシド系抗生物質の耐性

- 機構について. *Chemotherapy*.30: 546-553.
- 48) Ubukata K, Yamashita N, Gotoh A, et al. Purification and characterization of aminoglycoside-modifying enzymes from *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 25: 754-759.
- 49) 紺野昌俊. 1991. MRSAの疫学 C. 本邦以外の分離菌. MRSA感染症の総て (紺野昌俊編). 医薬ジャーナル社, 大阪, p.70-73.
- 50) Thomas WD Jr, Archer GL. 1989. Mobility of gentamicin resistance gene from staphylococci isolated in the United States: identification of *Tn4031*, a gentamicin resistance transposon from *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 33: 1335-1341.
- 51) Schmitz FJ, Fluit AC, Gondolf M, et al. 1999. The prevalence of aminoglycoside resistance and corresponding resistance gene in clinical isolates of staphylococci from 19 european hospital. *J Antimicrob Chemother*. 43: 253-259.
- 52) Ferretti JJ, Gilmore KS, Courvalin P. 1986. Nucleotide sequence analysis of the gene specifying the bifunctional 6'-aminoglycoside acetyltransferase 2''-aminoglycoside phosphotransferase enzyme in *Streptococcus faecalis* and identification and cloning of gene regions specifying the two activities. *J Bacteriol*. 167: 631-638.
- 53) McDougal LK, Thornsberry C. 1984. New recommendations for disk diffusion antimicrobial susceptibility tests for methicillin-resistant (hetero-resistant) staphylococci. *J Clin Microbiol*. 19: 482-488.
- 54) Ubukata K, Yamashita N, Konno M. 1985. Occurrence of a β -lactam-inducible penicillin-binding protein in methicillin-resistant staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 27: 831-857.
- 55) Matsuhashi M, Song MD, Ishino F, et al. 1986. Molecular cloning of the gene of a penicillin-binding protein supposed to cause heigh resistance to β -lactam antibiotics in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol*. 167: 975-980.
- 56) Ubikata K, Nonoguchi R, Matsuhashi M, et al. 1989. Expressin and inducibility in *Staphylococcus aureus* of the *mecA* gene, which encodes a methicillin-resistant *S. aureus*-specific penicillin-binding protein. *J Bacteriol*. 171: 2882-2885.
- 57) 生方公子, 紺野昌俊. 1982. 本邦で分離されたゲンタマイシン耐性の黄色ブドウ球菌について 第2編 ゲンタマイシン耐性のブドウ球菌から誘発したフェージによる薬剤耐性の導入とプラスミドの解析. *Chemotherapy*.30: 96-103.
- 58) 野々口律子, 後藤 朗, 山下直子, 他. 1984. 4',4''-アデニル転移酵素を産生する黄色ブドウ球菌の分離状況について. *Chemotherapy*. 32: 89-98.
- 59) Ubukata K, Nonoguchi R, Matsuhashi M, et al. 1989. Restriction maps of the regions coding for methicillin and tobramycin resistances on chromosomal DNA in methicillin-resistant staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 33: 1624-1626.
- 60) 紺野昌俊. 1991. MRSAの疫学 B. 本邦の黄色ブドウ球菌. MRSA感染症の総て (紺野昌俊編). 医薬ジャーナル社, 大阪, p.34-65.
- 61) Konno M. 1995. Nosocomial infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Japan. *J Infect Chemother* 1: 30-39.
- 62) 生方公子, 紺野昌俊, 沢井 稔, 他. 1977. 最近の重症ブドウ球菌感染症に対する疫学的研究, 第1編 分離したブドウ球菌の各種抗生物質に対する感受性と β -lactamaseについて, *小児科臨床* 30: 865-876.
- 63) 片山隆一, 櫻井健司, 西 満正. 1986. 胃癌手術後の多剤耐性黄色ブドウ球菌による下痢症 (抄録), *日消外会誌* 19: 1333.
- 64) 古川良幸, 瀬川 豊, 増田勝紀, 他. 1986. Methicillin cephem耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による Toxic Shoch Syndrome 3症例の臨床経験, *感染症誌* 60: 1147-1153.
- 65) 加藤一彦, 滝口 進, 片山憲侍, 他. 1987. MRSAによる術後重症腸管感染症 (抄録). *日臨外会誌* 48: 1544.
- 66) 谷本晋一, 中村祥隆. 1983. 黄色ブドウ球菌, *内科* 52: 904-907.
- 67) Kay MG, Fox MJ, Bartlett JG, et al. 1990. The clinical spectrum of *Staphylococcus aureus* pulmonary infection. *Chest* 97: 788-792.
- 68) Bradley SF, Terpenning MS, Ramsey MA, et al. 1991. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: colonization and infection in a long-term care facility. *Ann. Intern. Med.*, 115: 417-422.
- 69) 稲松孝思. 1995. 高齢者のMRSA感染, *臨床医* 21: 315-318.
- 70) 大成 滋. 1988. 血液培養より検出されたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌について一菌の性状と患者の背景因子. *感染症誌* 62: 564-589.
- 71) Ito T, Okuma K, Maxx, et al. 2003. Insights on antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* from its whole genome: genomic island SCC. *Drug Resist Update*. 6: 41-52.
- 72) Vandenesch F, Naimi T, Enright MC, et al. 2003. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panto-Valentine leukocidin genes: worldwide emergence. *Emerg Infect Dis*. 8: 978-984.
- 73) Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti k, et al. 2002. Comparison of community- and health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus*

- aureis* infection. JAMA. 290: 2976-2984.
- 74) Ubukata K, Yamashita N, Konno M. 1989. Cloning and Expression of the *norA* Gene for Fluoroquinolone Resistance in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 33: 1535-1539.
- 75) Yoshida H, Bogaki M, Nakamura S, et al. 1990. Nucleotide sequence and characterization of the *Staphylococcus aureus norA* gene. J Bacteriol. 172: 6942-6949.
- 76) Kaatz GW, Seo SM, Ruble CA. 1993. Efflux-mediated fluoroquinolone resistance in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 27: 1086-1089.
- 77) Piddock LJ. 1999. Mechanisms of fluoroquinolone resistance: an update 1994-1998. Drugs. 58 Suppl 2: 11-18.
- 78) Gibbons S, Oluwatuyi M, Kaatz GW. 2003. A novel inhibitor of multidrug efflux pumps in *Staphylococcus aureus*. J Antimicrob Chemother. 51: 13-17.
- 79) Brenwald NP, Appelbaum P, Davies T, et al. 2003. Evidence for efflux pumps, other than *PmrA*, associated with fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. Clin Microbiol Infect. 9: 140-143.
- 80) Yang S, Clayton SR, Zechiedrich EL. 2003. Relative contributions of the *AcrAB*, *MdfA*, and *NorE* efflux pump to quinolone resistance in *Escherichia coli*. J Antimicrob Chemother. 51: 545-556.
- 81) Aeschlimann JR. 2003. The role of multidrug efflux pumps in the antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* and other gram-negative bacteria. Insights from the Society of Infections Diseases Pharmacists. 23: 916-924.
- 82) Li XZ, Nikaido H. 2004. Efflux-mediated drug resistance in bacteria. Drugs. 64: 159-204.
- 83) Wortmann GW, Bennett SP. 1999. Fatal meningitis due to levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis. 29: 1599-1600.
- 84) Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, et al. 1999. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. N Engl J Med. 341: 233-239.
- 85) Jorgensen JH, Weigel LM, Swenson JM, et al. 2000. Activity of ciprofloxacin, gatifloxacin, gemifloxacin, and trovafloxacin against recent clinical isolates of levofloxacin-resistant *streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 44: 2962-2968.
- 86) Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. 2000. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. N Engl J Med. 343: 1917-1924.
- 87) Empey PE, Jennings HR, Thornton AC, et al. 2001. Levofloxacin failure in a patient with pneumococcal pneumonia. Ann Pharmacother. 35: 687-690.
- 88) Urban C, Rahman N, Zhao X, et al. 2001. Fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae* associated with levofloxacin therapy. J Infect Dis. 184: 796-798.
- 89) Weigel LM, Anderson GJ, Facklam RR, et al. 2001. Genetic analyses of mutations contributing to fluoroquinolone resistance in clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. 45: 3517-3523.
- 90) Weiss K, Restieri C, Gauthier R, et al. 2001. A nosocomial outbreak of fluoroquinolone-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Clin Infect Dis. 33: 517-522.
- 91) Ho PL, Que TL, Tsang DNC, et al. 1999. Emergence of fluoroquinolone resistance among multiply resistant strain of *Streptococcus pneumoniae* in Hong Kong. Antimicrob Agents Chemother. 43: 1310-1313.
- 92) Ho, PL, Tse WS, Tsang KWT, et al. 2001. Risk factors for acquisition of levofloxacin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: a case-control study. Clin Infect Dis. 32: 701-707.
- 93) Zhao X, Drlica K. 2001. Restricting the selection of antibiotic-resistant mutation: a general strategy derived from fluoroquinolone studies. Clin Infect Dis. 33 Suppl 3: S147-156.
- 94) Dong Y, Zhao X, Domagala J, et al. 1999. Effect of fluoroquinolone concentration on selection of resistant mutants of *Mycobacterium bovis* BCG and *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother. 43: 1756-1758.
- 95) Sindelar G, Zhao X, Liew A, et al. 2000. Mutant prevention concentration (MPC) as a measure of fluoroquinolone potency against mycobacteria. Antimicrob Agents Chemother. 44: 3337.
- 96) Allen GP, Kaatz GW, Rybak MJ. 2003. Activities of mutant prevention concentration-targeted moxifloxacin and levofloxacin against *Streptococcus pneumoniae* in an in vitro pharmacodynamic model. Antimicrob Agents Chemother. 47: 2606-2614.
- 97) Tanaka M, Fukuda H, Hirai K, et al. 1994. Reduced uptake and accumulation of norfloxacin in resistant strain of *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Japan. Genitourin Med. 70: 253-255.
- 98) Tanaka M, Matsumoto T, Kobayashi I, et al. 1995. Emergence of in vitro resistance to fluoroquinolones in *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Japan. Antimicrob Agents Chemother. 39: 2367-2370.
- 99) 生方公子. 1999. 細菌検査の立場から、事例報告、再検討が迫られる市中感染症—PRSP, BLNARを中心に. Jpn J Antibiot. 52 (Suppl B): 4-13.
- 100) 岩井直一, 杉田麟也, 宇野芳史, 他. 1999. 遅延または繰り返す小児の気道感染症, 急性中耳炎に対する

- 治療法について、再検討が迫られる市中感染症—PRSP, BLNARを中心に. Jpn J Antibiot. 52 (Suppl B): 98-118.
- 101) 小林 裕, 春田恒和, 森川嘉郎. 1979. 本邦における1966年以降3年間の小児科膿性髄膜炎の動向—127施設におけるアンケート調査成績. Jpn J Antibiot. 32: 795-805.
- 102) 藤井良知, 平岩幹男, 野中千鶴. 1986. 本邦における1979年以降6年間の小児細菌性髄膜炎の動向 第1報 起炎菌について. 感染症誌60: 592-601.
- 103) 岩田 敏. 1998. ペニシリン耐性肺炎球菌—臨床の立場から. 小児感染免疫. 10: 139-146.
- 104) Ubukata K. 2003. Problems associated with high prevalence of multidrug-resistant bacteria in patients with community-acquired infections. J Infect Chemother. 9: 285-291.
- 105) Ubukata K, Chiba N, Hasegawa K, et al. 2004. Antibiotic susceptibility according to genotype of penicillin-binding protein genes and serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* responsible for meningitis in Japan, 1999 to 2002. Antimicrob Agents Chemother. 48: 5号掲載予定.
- 106) Hasegawa K, Chiba N, Kobayashi R, et al. 2004. Rapidly increasing prevalence of β -lactamase-nonproducing, ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type b in meningitis. Antimicrob Agents Chemother. 48: 5号掲載予定.
- 107) Appelbaum PC, Bhamjee A, Scragg J, et al. 1997. *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin and chloramphenicol. Lancet 2: 995-997.
- 108) 生方公子. 1999. PRSP出現の時期. ペニシリン耐性肺炎球菌 改訂版 (紺野昌俊, 生方公子共著), 協和企画通信, 東京, p.37-43.
- 109) 生方公子. 1993. MRSAの耐性機構 PBP-2'と誘導耐性. MRSA感染症のすべて 改訂版 (紺野昌俊編), 医薬ジャーナル社, 大阪, p.80-111.
- 110) 生方公子. 1999. 肺炎球菌に対する β -ラクタム系薬の作用機序, ペニシリン耐性肺炎球菌 改訂版 (紺野昌俊, 生方公子共著), 協和企画通信, 東京, p.79-96.
- 111) 生方公子. 1999. β -ラクタム系薬とマクロライド系薬耐性機構, ペニシリン耐性肺炎球菌 改訂版 (紺野昌俊, 生方公子共著), 協和企画通信, 東京, p.97-116.
- 112) Ubukata K, Shibasaki Y, Yamamoto K, et al. 2001. Association of amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 with β -lactam resistance in β -lactamase-negative ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. Antimicrob Agents Chemother. 45: 1693-1699.
- 113) Kaplan EL, Johnson DR, Del Rosario MC, et al. 1999. Susceptibility of group A beta-hemolytic streptococci to thirteen antibiotics: examination of 301 strains isolated in the United States between 1994 and 1997. Pediatr Infect J. 18: 1069-1072.
- 114) Farrell DJ, Morrissey I, Bakker S, et al. 2002. Molecular characterization of macrolide resistance mechanisms among *Streptococcus pneumoniae* and *Streptococcus pyogenes* isolated from the PROTEKT 1999-2000 study. J Antimicrob Chemother. 50 (Suppl.S1): 39-47.
- 115) Katz KC, McGeer AJ, Duncan CL, et al. 2003. Emergence of macrolide resistance in throat culture isolates of group A streptococcus in Ontario, Canada, in 2001. Antimicrob Agents Chemother. 47: 2370-2372.

History of Drug-Resistant Microorganisms Associated with Developments of Antimicrobial Agents

Masatoshi Konno

Emeritus professor, Teikyo University

History related with development of antimicrobial agents can also be rephrased to the history of the appearance of drug-resistant microorganisms. However, connection with the developments of agents and resistant microorganisms is not exactly linked linear. Various factors, such as that the agents developed predominantly have broad antibacterial activities and being used for many people all at once in a certain area, are involved in appearance and increase of resistant pathogens. Especially, in modern medicine, there are many opportunities that foreign substances, such as a catheter, are inserted into the body of patient because the securing of airway to the trachea or lining of the blood vessels are very important. These foreign substances inserted into the body also become a risk-factor for bacterial infection.

The present author has studied about the infectious diseases caused by drug-resistant microorganisms for the duration of 50 years. The research works were also made as a connection with practice of usage of antibiotics and drug-resistant pathogens.

In this paper, five matters occurred step-by-step were mainly described and discussed; (i) prevalence of sulfonamide-resistant *Streptococcus pyogenes* occurred in the first trial as a preventive usage world wide, (ii) staphylococcal infections due to multidrug resistance which occurred frequently for ten years from about 1955 years, following the periodic prevalence of multidrug-resistant *Shigell dysenteriae* which became resistance one after another to sulfonamide, tetracycline, and chloramphenicol, (iii) infections caused by gram-negative bacilli including *Pseudomonas aeruginosa* that were closed up as severe infections from about 1965, (iv) MRSA infections as a hospital-acquired infections that occurred from about 1978, and (v) community-acquired infections caused by penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* (PRSP), β -lactamase-nonproducing and ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* (BLNAR), and fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in 1990s.

These problems were discussed in addition to the role of the third-generation cephalosporins and fluoroquinolone agents lied in the backgrounds.