

シンポジウム

抗菌薬耐性菌感染症の現状とその対策

生方 公子

(北里生命科学研究所・感染制御・免疫学部門教授)



座長 前崎繁文(埼玉医科大学感染症科・感染制御科科长)

それでは、次のご講演をお聞きしたいと思います。次は北里大学の北里生命科学研究所の教授であられます、生方公子先生のお話をお聞きしたいと思います。

恒例ですので、生方先生のご紹介をさせていただきます。生方先生は昭和39年に日本女子大学理学部に入学され、43年にご卒業になられています。56年に日本医科大学で医学博士を取得され、43年から東京大学の小児科に最初にご勤務になりました。そのあと、帝京大学に移られ、帝京大学の臨床病理で助手、講師、それから助教授となられています。

私がちょうど東大でMRSAの仕事をしていましたときに、生方先生の教室に少しおじゃますることがあり、そのときに生方先生から「医者には実験ができないので、超遠心機を壊すな」と言われたことをよく覚えています。私はそのときに実験させていただきましたので、医者とはあまり見てくれなかったのかもしれませんが。そういう記憶があります。

そのときもMRSAをはじめとした、薬剤耐性菌の仕事をされていました。そのあと、途中、財団法人の微生物化学研究所に特別研究員として移られ、本年の4月から北里大学の北里生命科学研究所、感染情報学研究室の教授になられています。いわゆる薬剤耐性菌の耐性機構、それからそのサーベイランス、それから私がやっております院内感染、そういうものに非常に近いお仕事をされています。今日は特に市中の感染症の薬剤耐性菌のお話を伺えるものと思っています。



早速、始めさせていただきますと思います。前の先生方が大変レベルの高いお話をしたあとで、非常に気が引けております。私はどちらか申しますと、感染情報学研究室という名前が示すように、臨床サイドと細菌検査室をつなぐ、いわばインターサイエンス的な研究をしています。

本日はそのお話をしたいと思います。

私はもともと院内感染菌のMRSAについて、最初の耐性菌研究として始めました。現在はむしろ市中において発症する肺炎等の主要な起炎菌である肺炎球菌とインフルエンザ菌における耐性菌を研究テーマとし

ています。実はこれらの菌が非常に耐性化してきており、それが小児の間で髄膜炎の増加となって、問題化しています。本日はそのお話を中心にさせていただきますと思います。

臨床の現場ではいろいろな耐性菌が話題になっていますが、市中で、こういった耐性菌によって発症すると、どのような症状がみられるかを調べますと、1か月のうちに4回以上、繰り返し受診したいわゆる遷延化した小児気道感染症例からは肺炎球菌とインフルエンザ菌が同時に検出される例が圧倒的に多いことが明らかにされています。平均治療日数は1か月以上となっています。次いで、肺炎球菌単独検出例が16例、インフルエンザ菌が6例ですが、治療に2週間以上を要しています。

臨床症状としては、膿性鼻汁がいつまでも続く、あるいは漿液性の鼻汁、それから咳がいつまでも

取れないといった特徴がみられます。問題は検出された菌ですが、肺炎球菌はすべて PRSP と呼ばれる耐性菌でした。インフルエンザ菌は急速に増加してきている BLNAR と呼ばれる耐性菌が多くなっています。つまり、従来は経口抗菌薬が有効であった市中における細菌が急速に変化してきているということです。市中において発症した成人における肺炎例の起炎菌をみますと、成人の場合には基礎疾患を有する例と、基礎疾患を有していない例で、起炎菌が明らかに異なっています。基礎疾患を有する場合は、肺炎球菌の検出率が高く、次いで、インフルエンザ菌です。ところが、基礎疾患を有しない成人例の場合には、むしろマイコプラズマ・ニューモニエ（肺炎マイコプラズマ）、あるいはクラミジア・ニューモニエといった微生物が関与している例が多く、次いで肺炎球菌と、インフルエンザ菌であることが示されています。

一方、小児肺炎例では PCR によって起炎菌を特定しています。その成績で見ますと、インフルエンザ菌が 21%、次いで肺炎球菌が 17.6%、マイコプラズマ単独が 16.5%、マイコプラズマ+その他の細菌が検出されたものが約 10% 認められています。そのほかに、抗体価の上昇によってマイコプラズマ肺炎と特定できた例が 8.2% あり、マイコプラズマの関与する割合は約 30% となっています。

他方、肺炎球菌とインフルエンザ菌の混合感染と思われる症例が約 20% あります。いずれにしても、本日のテーマとして肺炎球菌とインフルエンザ菌は、小児において特に重要であることが示されていることになるかと思えます。

一方、近頃は耳鼻咽喉科領域の先生方がこのような耐性菌に対して大変興味を持っております。と申しますのは、中耳炎を何回も繰り返す症例から検出される菌の場合において、耐性肺炎球菌とインフルエンザ菌が多いということが判ってきたからです。ここには耳漏、あるいは鼓膜切開液から検出される菌を示していますが、肺炎球菌が約半数例から検出されています。次いでインフルエンザ菌が約 3 割となっている。

本日はこのような耐性菌が、1) いつ頃から 2) なぜ増加してきたのか 3) どのような症例と年齢層で問題であるのか 4) 耐性菌の特徴とその現状 5) 最も注意すべき重症感染症とは何か、また 6) 今後の耐性化動向を中心にお話ししたいと思います。

PRSP と呼ばれる耐性肺炎球菌は、1980 年代頃から報告され始めたわけですが、日本においては、この耐性菌はそれから約 10 年後に顕彰化してきたと推察されます。（図 1）私どもがストックしてありました菌について、遺伝子学的に検査をしましたところ、1987 年前後から軽度耐性の菌、すなわち PISP が出現してき

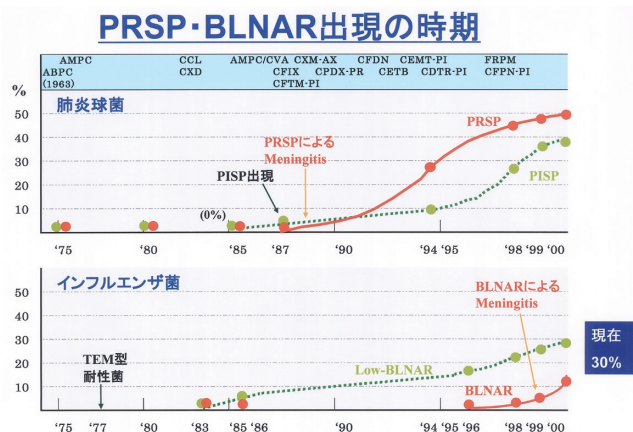


図 1. PRSP-BLNAR 出現の時期

ていることが明らかにされています。その後ほどなくして、PRSP による髄膜炎が報告されております。

そのことを契機に私どもはいろいろな研究会を組織し、耐性菌の疫学調査を行ってきているのですが、1994~1996 年にかけては、PRSP は 30% 前後へと急速に増加してきていました。2000 年にはこの耐性率は全国平均で、50% 前後となっています。一方、PISP の割合は 40% 前後で、差し引き遺伝子変異を持たない感性菌は、現在 10~15% 程度しかないという状況になっていることが示されています。

一方、インフルエンザ菌ですが、この菌では昔から βラクタマーゼ産生の耐性菌 (BLPAR) が認められていました。これはプラスミド性の耐性菌です。ところが、1985 年ごろから細菌検査ではなかなか識別のできない新たな軽度耐性菌が出現してきました。このタイプは持続的に増えてきていましたが、1998 年頃からさらに耐性のアップした菌が出始めてきました。2000 年以降急速に増加してきており、最も注目されている耐性菌 (BLNAR) です。

このような耐性菌が、どのような年齢層において問題になるかということがあります。図 2 に示すように、肺炎球菌の場合、PRSP の検出例は 1 歳代にピークがあり、年齢が高くなるのと反比例して暫時減少していることが示されています。成人でも多いのですが、成人の場合には喀痰を採取しなければならぬので、なかなか私どものところに検体を送っていただくわけにはいきません。それで症例数が少ないのです。

それから、インフルエンザ菌も 1 歳に検出のピークのあることが、お判りいただけるかと思えます。つまり、母体からの抗体が消失する生後 6 か月以降これらの菌による感染症が増加してきていることが示されているわけです。免疫学的な問題がバックグラウンドにあることが示されているかと思えます。

最初に肺炎球菌のお話をしたいと思います。PRSP

と呼ばれる耐性菌ですが、この略語は penicillin resistance の肺炎球菌ということで、頭文字を取って PRSP と呼ばれます。軽度耐性菌の場合は、penicillin intermediate resistance ということで、PISP と呼ばれます。それから感性菌の場合には、susceptible ですから、S を取って PSSP と略しています。

PRSP の多くは β -ラクタム薬だけではなく、テトラサイクリン、マクロライド系薬等異なる系統の薬物にも、耐性を示すことから、multi-drug resistance の肺炎球菌という意味で、MDRSP という呼び方をする場合もあります。

これらの急速に増加してきている PRSP は、細菌細胞のどこが変化して耐性化しているかということがあります。図3に示しますと、細胞壁を合成する酵素 (penicillin-binding proteins) の中の PBP1a, PBP2x, そして PBP2b 遺伝子に変異して耐性化していることが明らかにされています。つまり、耐性化には複数の遺伝子に関係している複雑なメカニズムになっています。

MRSA の場合には、*mecA* 遺伝子と呼ばれる私どもがその遺伝子構造を明らかにした遺伝子ですが、肺炎球菌の場合には少なくとも3つが関係しているので、複雑な機構になっている訳です。

一方、PRSP とともにマクロライド耐性の菌が非常に増えてきています。この耐性メカニズムには2つの機構があり、一つは黄色ブドウ球菌でも知られているリボゾームをジメチル化する酵素の産生で、その遺伝子は *ermB* と呼ばれる遺伝子に乗っています。この遺伝子を持っている菌は市販されているマクロライド薬すべてに耐性化します。もう一つは、*mefA* という遺伝子に乗っているものですが、この場合には菌体内に取り込まれたマクロライド薬を排出する機構です。この機構を保持しますと、14員環マクロライドと呼ばれる、マクロライドの微量投与法で使われるマクロライド薬のエリスロマイシン、クラリスロマイシン、アジスロマイシン等に軽度耐性化します。

このような耐性遺伝子を、私どもはPCRによって検索するシステムを構築し、キット化していますが、その詳細は本日は省略します。キットを使って耐性遺伝子を調べ基準薬であるペニシリンGに対する感受性と遺伝子変異の関係を調べました (図4)。

日本では小児科、あるいは耳鼻科の先生方は、好んでセフェム系薬をお使いになられますが、欧米においては第一選択薬はペニシリン系薬で、アンピシリン、あるいはアモキシシリンが勧められているという違いがあります。それが菌の耐性化にどのような影響を与えているかを見ますと、PBP1a, 2x, 2b の3つの遺伝子に変化した菌の場合は、MIC が $1 \mu\text{g/ml}$ から $4 \mu\text{g/ml}$ に集中して分布していることがわかりただけなのかと思います。一方、耐性遺伝子を持たない PSSP の場合は、MIC は $0.031 \mu\text{g/ml}$ 以下にあるわけですから、耐性菌の MIC がただか $2 \mu\text{g/ml}$ 程度といっても、感性菌から比べますと約100倍近い MIC の上昇となっているわけです。

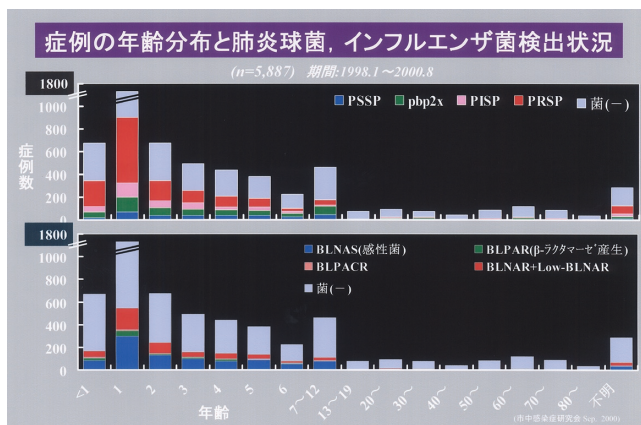


図2. 症例の年齢分布と肺炎球菌、インフルエンザ菌検出状況

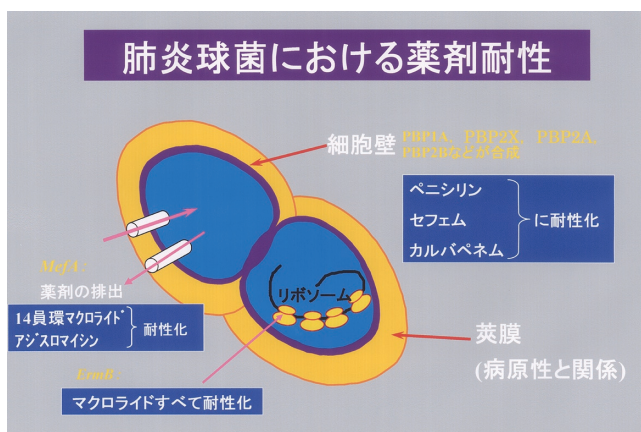


図3. 肺炎球菌における薬剤耐性

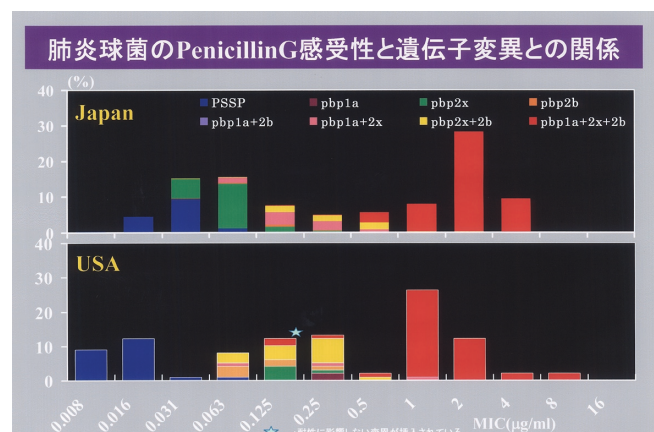


図4. 肺炎球菌のPenicillinG感受性間と遺伝子変異との関係

それから日本株と欧米株で違うのは、日本株では PBP2x 遺伝子のみだけの変異した株が約 20% 分離されています。ところが、欧米ではこの株が非常に少ないのです。この株は、セフェム系薬では $0.125 \sim 0.5 \mu\text{g/ml}$ と、ちょうど感性菌と耐性菌の中間のところにシフトしてきています。つまり、セフェム系薬には軽度耐性化した菌といえます。

一方、欧米では、PBP2x と 2b の 2 つの遺伝子の変異した株が約 20% 認められます。この PBP2b というのがペニシリンに耐性を与える遺伝子だといわれています。

PRSP の割合は確かに日本で多いのですが、欧米ではさらに高度耐性化した菌が出現しつつあることに注目しておかなければならないと思います。セフォタキシムのような注射薬ですと、血中濃度が非常に高くなりますので、 $1 \sim 4 \mu\text{g/ml}$ 程度の耐性菌は治療可能と思われるのですが、MIC が $8 \mu\text{g/ml}$ 以上となった菌の場合には、治療に難渋するかも知れません。

問題なのは、外来でお使いになられる経口薬ではどうかということです。代表的なセフポドキシム、セフジニルの感受性と遺伝子変異の関係をみますと、経口セフェム薬の場合には通常投与量を服用した場合、血中濃度はせいぜい $1 \sim 2 \mu\text{g/ml}$ 位にしかありません。両薬剤とも PRSP に対する抗菌力は、 $4 \sim 8 \mu\text{g/ml}$ と血中濃度をはるかにオーバーしています。ですから、このような耐性菌で呼吸器感染症を起こしている場合、これらの薬剤を服用させましても菌はなかなか消失致しません。症状が遷延化する原因はこの点にあるように思います。

図 5 には 6 種類の経口薬の感受性累積分布を示します。 $1 \mu\text{g/ml}$ に血中濃度の目安として点線を入れてあります。現在外来で使われています薬剤の中で、ファロペネム、セフジトレン、図には示していないセフカペンの 3 薬剤しか、PRSP に対して $1 \mu\text{g/ml}$ 以下

の MIC しか示しておりません。菌を抑えることができません。ほかの薬剤では、ほとんどが $1 \mu\text{g/ml}$ 以上になっていることが示されています。このようなことがバックグラウンドにあって、PRSP が非常に増えてきたといえます。

もう一つ、マクロライド薬も相当量使われていますが、先程、2 つの耐性メカニズムが存在すると申し上げました。一つは *ermB* と呼ばれるリボゾームを不活化する酵素を産生する遺伝子を持った菌です。これを保持しますと、図 6 に示すように非常に高度耐性化します。既存のマクロライド薬は効かなくなります。パープルで示しました *mefA* 遺伝子を保持する場合には、14 員環マクロライド薬とアジスロマイシン等には、 $0.5 \sim 8 \mu\text{g/ml}$ 前後の MIC を示す軽度耐性菌となります。これらも $1 \mu\text{g/ml}$ 前後に MIC が分布しているわけです。この点が大変重要だと思われます。

この MIC レベルを薬物の体内動態からながめたらどうなるかということです。図 7 に示すように、抗菌薬の臨床効果は菌の感受性の良否だけで説明できるものではなく、いろいろな要因が関与しています。一つは、抗菌薬そのものの優劣、菌のビルレンス (virulence) の問題、そして 3 番目は宿主側の問題です。肺炎球菌、あるいはインフルエンザ菌の場合は、その菌量も問題になるともいわれています。これらの菌は常在細菌の一面も持っているからです。また、多糖体でできた莢膜のタイプも重要です。

宿主側の問題としては、先程もお示ししましたように、年齢が非常に重要であること、また、免疫機能が低下してくる高齢者の場合にも問題になってきます。それから病巣部位、基礎疾患の有無も重要です。免疫学的に未熟な小児の場合には、保育園等の集団生活をしているかどうか大変重要です。

一方、抗菌薬の場合には、一般的に MIC という抗菌力の優劣のみで比較されてきました。しかし、本来

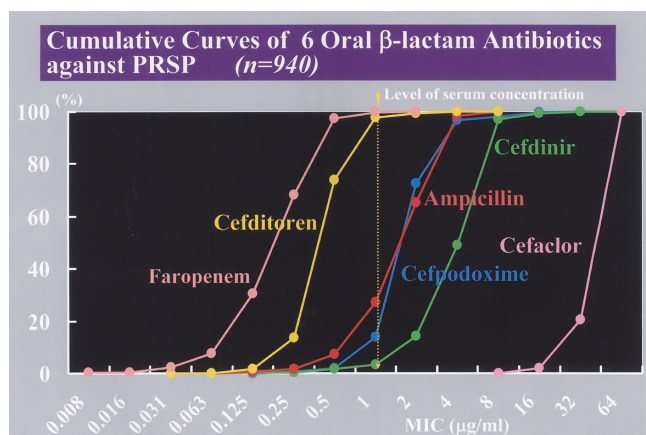


図 5. Cumulative Curves of 6 Oral β -lactam Antibiotics against PRSP (n=940)

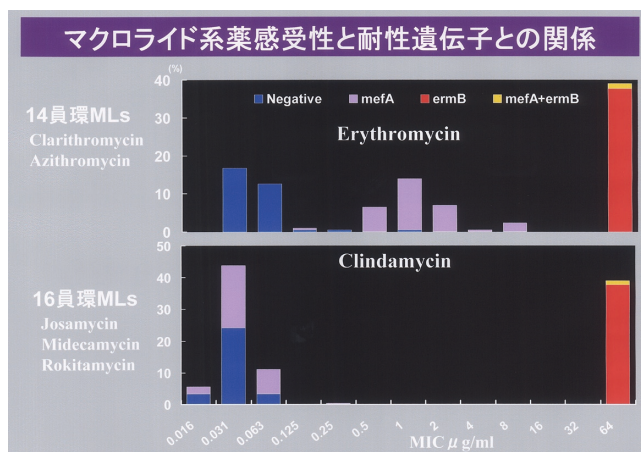


図 6. マクロライド系薬感受性と耐性遺伝子との関係

は殺菌性の優劣が薬剤消失後における post-antibiotic effect (PAE 効果)の有無が問題になります。また、経口薬の場合には服用後の吸収性の良否が問題になります。β-ラクタム薬の場合には、Craig の理論というのがあり、time above MIC、すなわち、血中濃度が起炎菌の MIC を上回る時間が非常に重要であるといわれています。セフェム系薬の場合はその時間が 50% 必要であり、ペニシリン系のように殺菌力が比較的にある薬剤は 35%程度で良いといわれています。つまり、8 時間間隔で服用させるセフェム系薬の場合、50% は 4 時間保たれる濃度となります。一般的には MIC が 0.5~0.8 μg/ml の菌まで臨床効果が期待出来るという計算になります。

アンピシリン、アモキシシリン、それからケフラル、そしてマクロライド薬では MIC が 1 μg/ml 前後の菌に対しても臨床効果が期待できるという計算になります。日本で好まれているセフェム系薬は、有効濃度が意外と低いレベルにあることが問題なわけです。欧米で

PRSP の場合にはアモキシシリン、あるいはアンピシリンを、倍量投与しなさいとされているのはこの点にあります。日本で許可されている投与量は、耐性菌の現状を考えると、投与量が少なすぎると言わざるをえません。

次にインフルエンザ菌のお話に移りたいと思います。この耐性菌の名称を本日初めて聞かれた方もいらっしゃるかと思います。急速に増えてきている BLNAR は、表-1 に示す β-lactamase non-producing ampicillin resistance の略です。それから、最近 1 年位の間に急速に増えてきているさらに新たな耐性菌があります。それは、複数の耐性メカニズムを持った菌です。これを BLPACR と略しますが、β-lactamase producing Amoxicillin/clavulanate resistance の意味で、βラクタマーゼ阻害剤が入った薬剤にも耐性という意味です。それから感性菌は、β-lactamase non-producing ampicillin susceptible で、BLNAS と略しています。

この BLNAR は検査室レベルでどのように判定できるのかといいますと、感性菌では、いろいろな感受性ディスクで阻止円がすべて大きくみられますが、BLNAR ではセファクロール、セフジニル、セフトキシムには阻止円が形成されていません(図 8)。アンピシリンは 10 μg 含有されていますが、阻止円が非常に小さくなっています。それから、セフトキシムは 30 μg 含まれていますので、耐性菌の識別には使えません。唯一、経口薬で阻止円が認められるのはセフトレンのみです。

BLNAR では菌が分裂する時の隔壁、ちょうど部屋の仕切りと同じものを作る酵素が変化しております。この PBP3 をコードしている遺伝子を *ftsI* 遺伝子と呼びますが、この遺伝子上の 3 か所に既に変異が入っていることを私共は明らかにしています。1 か所のみ変異を持った場合には軽度耐性となります。ところが、2 か所に変異を持ちますと、ちょう

抗菌薬の臨床効果を左右する要因

I. 抗菌薬

1. In vitro(菌)

- ・MIC(抗菌力)
- ・殺菌力
- ・PAE

2. 体内動態

- ・吸収性(経口薬)
- ・血中濃度(Cmax)
- ・血中半減時間(T1/2)
- ・組織(感染部位)移行性
- ・蛋白結合率

II. 菌

1. 菌量
2. 莢膜の有無
3. 菌体外産生物質

III. 宿主

1. 年齢
2. 免疫能
3. 病巣部位
4. 基礎疾患の有無
5. 集団生活の有無

図 7. 抗菌薬の臨床効果を左右する要因

表 1. インフルエンザ菌における耐性菌の名称

インフルエンザ菌における耐性菌の名称

	β-lactamase (TEM-1型)	PBP3変異 1ヶ所	2ヶ所
BLNAS	-	-	-
BLPAR	+	-	-
Low-BLNAR	-	+	-
BLNAR	-	-	+
BLPACR- I	+	+	-
BLPACR- II	+	-	+

PCRによって判定

BLNAR

ーディスクでの判定ー

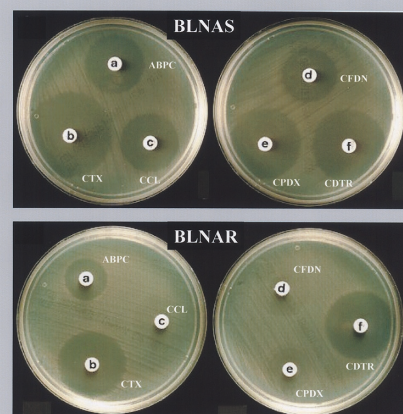


図 8. BLNAR - ディスクでの判定 -

ど薬剤の相乗効果と同じように、耐性レベルが一挙に上昇してきます。

このような遺伝子変異を持ちますと、感受性 (MIC) がどのように変化してくるかをアンピシリンとセフトキシムでみますと、図9に示すように感性菌 (BLNAS) に比べ、BLNAR では MIC が高くなっていることがわかりいただけるかと思えます。約 64 倍上がっています。そしてちょうど $1\mu\text{g/ml}$ 以上と先程の PRSP と同じような濃度であることが注目されます。

一方、私どもが軽度耐性と呼んでいる Low-BLNAR は 1 か所だけ変異を持った菌ですが、この場合は感性菌に比べ、試験管で 2 本～3 本位の MIC 低下で、遺伝子解析をしないと見分けが付きにくい耐性菌です。また、セフェム系薬で、明らかに感受性が低下してきているということが重要です。

ペニシリン系薬を好んで使う欧米ではどうかといいますと、BLNAR は 1 株もないことが示されています。すなわち、BLNAR と呼ばれる耐性菌は、日本で問題になっている菌で、欧米ではきわめてまれな耐性菌です。

しかし、欧米では β ラクターゼ産生菌が 40% も分離されています。欧米では β ラクターゼ阻害剤の入った経口薬を外来で多く処方するのは、たぶん、このような理由からです。

それでは、日本で使われている経口薬が、BLNAR に対してどの程度の抗菌力を示すかを図 10 でみますと、 $1\mu\text{g/ml}$ に血中濃度の目安として点線を引いてありますが、セフトレンを除き、ほとんどの薬剤が BLNAR に対しては抗菌力を持っていません。日本で開発された経口セフェム系薬の多くは、BLNAR に対して弱いことが示されています。BLNAR が急速に増加してきている原因は、ここにあると思っています。加えて殺菌力も非常に低下してきていることもあります。

残りの時間は、今までにお話した耐性菌による重症感染症のことを少しお話しておきたいと思えます。まず、肺炎球菌による重症感染症として、髄膜炎をお示しします。私どもが、ここ 2 年ほどの間に全国的に収集しているものですが、250 症例以上集まっています。肺炎球菌性髄膜炎は小児の病気かと思えますと、実は小児 105 例に対し、成人 53 例という割合になっています。つまり、2 対 1 と成人でも髄膜炎がきわめて増えてきていることが示されています。

しかも、PRSP による発症例が非常に多く、次いで PISP です。成人では PISP 例が多いように見えますが、統計学的には有意差は認められておりません。

問題はこれらの菌の病原性です。病原性に関わる莢膜のタイプは 84 に分けることができます。

気道感染症から分離される菌を PRSP, PISP, 2x 変異株、そして感性菌に分けて菌の血清型をみますと、PRSP では 19 型が最も多くなっています。このタイプは急性中耳炎のお子さんから高頻度に分離されるタイプです。次が 6 型と 23 型、そして 14 型が少し認められます。PISP では少し異なり、14 型が圧倒的に多く、次いで 23 型と 6 型となっています。14 型は肺炎例から非常に多く分離されるタイプです。PBP 2x 変異株の中では、3 型菌といってムコイド型のコロニーを形成する特徴のある菌が多くなっています。感性菌の場合にはいろいろなタイプが認められています。髄膜炎から分離された菌の成績を比べますと、小児の場合には抗体獲得と非常に関連しているといわれていますが、母体からの免疫移行がないといわれている 6 型によって発症している例が約 4 割を占めています。小児の場合は、6 型菌は非常に重要になってきます。むしろ、中耳炎を惹起する 19 型での髄膜炎は 1 割位で、次いで 23 型という割合になっております。

一方、成人例ですが、髄膜炎がどのタイプで発症し

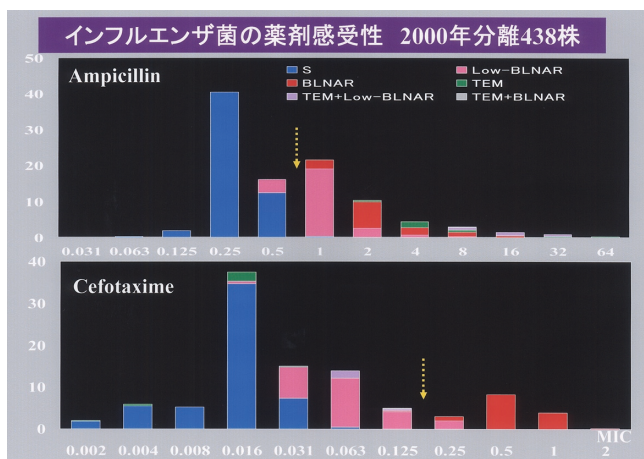


図 9. インフルエンザ菌の薬剤感受性 2000 年 分離 438 株

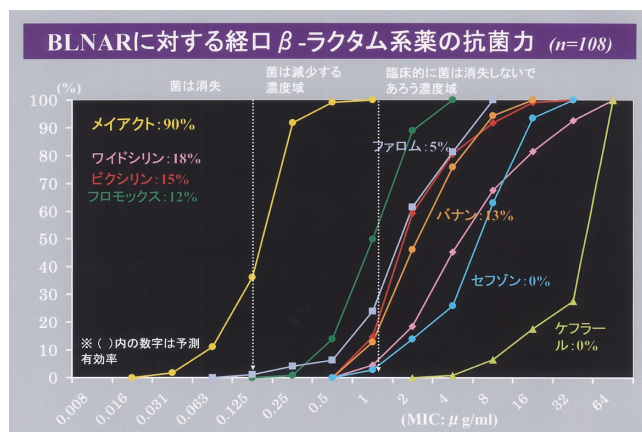


図 10. BLNAR に対する経口 β -ラクタム系薬の抗菌力 (n=108)

ているかといいますと、ビルレンスの低い23型です。次いで22型、それから、ムコイド型の3型というのが14%あります。つまり、小児と成人では髄膜炎を惹起する菌のタイプは異なるということが示されているわけです。

小児の予後不良例(12例)を見ますと、劇症型ともいえるタイプがあるような気がします。死亡した例3例では、発症から24時間以内に死亡している例が2例あります。重篤な基礎疾患を有していたことが、高いリスクファクターになっているように思います。検出された菌はPISPです。

一方、後遺症を残した例で、入院に至るまでに48時間以上を要していることが、重要であると思います。それとPRSPが非常に多いこと、年齢が1歳以下と小さいことの3つがリスクファクターです。

このように入院に至るまでに時間を要しますと、治療薬として最も適切であるといわれているカルバペネム系薬を使用しても、後遺症を残している例があります。治療のタイミングが非常に重要であることが示されています。

成人例の場合には、PRSPによる死亡例が多くなっています。我慢をして病院を受診するタイミングを失った例が非常に多いように思います。それと、意外と壮年期発症例が多いことです。約半数の人が何らかの基礎疾患を持っています。それから、DICに至っている例が多いことも判ります。

問題なのは初期治療薬です。適切だと思われるカルバペネム系薬が使われていたのは1例のみで、他は殺菌力の劣る注射用セフェム薬が使われていました。

治療薬ですが、図11には考えられる治療薬をいくつか示してあります。肺炎例に対するブレイクポイントは、日本化学療法学会ではカルバペネム系薬に対し $2\mu\text{g/ml}$ に設定しております。しかし、髄膜炎の場合には髄液への移行が悪いわけですから、どの辺にブレイクポイントをおいたら良いかが問題です。恐ら

く $0.125\sim 0.25\mu\text{g/ml}$ 位に設定しないと、治療効果とマッチしないのではないかと思います。というのは、このような重症感染症の場合、MBC(最小殺菌濃度)が一番問題になってくるといわれ、髄液濃度としては起炎菌のMICのおそらく10~20倍必要だといわれています。そういった意味で、パニペネム、イミペネム、ビアペネム等のカルバペネム系薬が、治療薬として適していると考えられます。欧米で使われているバンコマイシンは、日本ではPRSPに対する治療薬としての許可を取得しておりません。

最後はインフルエンザ菌による髄膜炎のお話です。BLNARによる髄膜炎が非常に増えてきております。私どものところには現在350例位の菌が集積されてきております。インフルエンザ菌性髄膜炎は成人ではめったに問題になりませんが、小児では4歳ぐらいまでが一番重要であります。

問題はこれらの起炎菌の中で、BLNARが指数関数的に増えてきていることです。2002年の96株では26%がBLNARであったという成績になっています。従来の治療方法による効果は非常に劣ってきているという印象を受けています。また、将来的に注目しておかなければいけないのはBLPACRという新しいタイプの耐性菌です。

治療薬として何が最適かということですが、先程、セフトキシムのMICはBLNARに $0.5\sim 1\mu\text{g/ml}$ にあるというお話をしました。このMIC前後の殺菌力をみますと、それが劣っていることが示されています。インフルエンザ菌性の髄膜炎の場合には、セフトキシム、あるいはセフトリアキソンを使用した場合に、再発・再燃例が意外と多いことにつながっていることが問題だと思います。むしろ、MICはそれほどよくありませんが、図12に示すカルバペネム系薬の中のメロペネムだけが、比較的殺菌力に優れていると思います。

いずれにしても、どれが最適な治療薬であるのか、

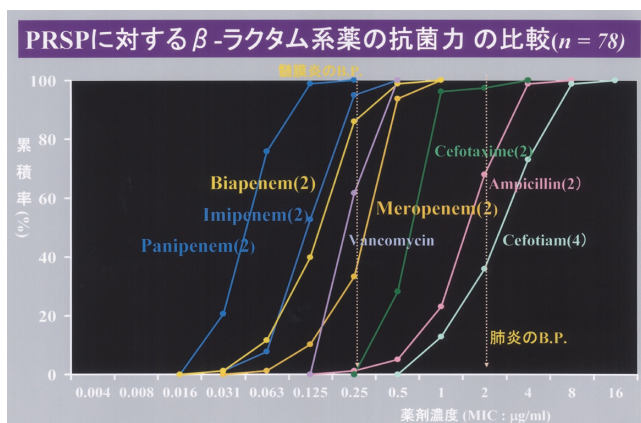


図 11. PRSP に対する β -ラクタム系薬の抗菌力の比較 (n=78)

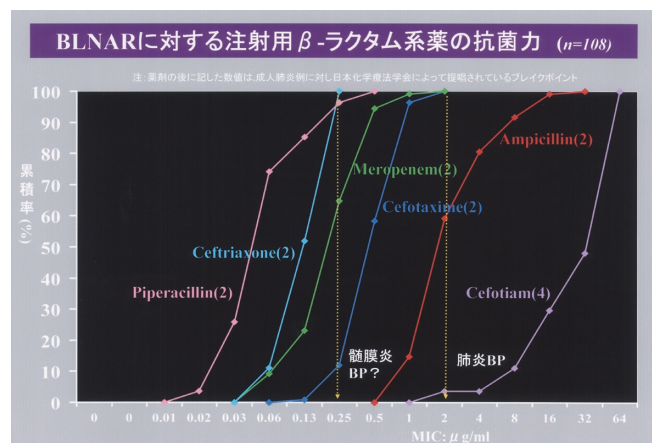


図 12. BLNAR に対する注射用 β -ラクタム系薬の抗菌力 (n=108)

まだ確定していないというのが現状です。

残り時間がなくなりましたのでまとめを申し上げます。日本ではいろいろな耐性菌が増えてきて問題になっていますが、実は耐性化の問題は日本だけではありません。ワールドワイドに見ますと、欧米でも異なったタイプの耐性菌が分離されてきているわけです。これだけ交通網が発達致しますと、どこかで出現した耐性菌は、瞬く間に世界中に広がることを承知しておかなければいけません。

サマリーです。菌に対して多少のダメージを与えることはできても、完全に死滅させることのできない不十分な薬剤濃度、まさしく今の経口薬の多くがそうですが、こういった状況下では耐性菌が選択されて、残存しやすい状況になっています。そのようなことを考えますと、もう少しエビデンスに基づいて抗菌薬を選択しないと、将来さらに BLNAR 等の耐性菌が問題になってくると思います。

耐性菌を増加させない対策として、何が必要かということですが、適切な検査材料を用いた、正確で迅速な細菌検査が必要です。そして、エビデンスに基づいた適切な抗菌薬を選択することが重要だと思います。また抗菌薬を選択する上では、ただ単に MIC の優劣だけではなく、血中移行濃度、あるいは組織移行、殺菌性などを加味して選択する必要があるように思います。日本ではワクチンに非常に消極的ですが、インフルエンザ菌に対しては Hib ワクチンは必須であると思っております。

今、私どもは、PCR とマイクロチップをコンビネーションにした迅速診断を確立しようと努力しています。検体を採取後 2 時間あれば十分に結果が報告できるシステムです。

重症の肺炎例が入院した場合、8 時間後の 2 度目の注射の際には、エビデンスに基づいた注射薬が選択できることを目標にしています。経口薬の場合には再来の時に、参考になれば良いと思っています。

ご清聴ありがとうございました。

座長：生方先生、ありがとうございました。日常診療では一番大事な、市中感染ということで、ご開業の先生もおられれば非常に、何かご質問をどうぞ。

参加者：2 点お伺いします。一つは耐性菌の動態を見ていますと、一般論として新生児と老年者が問題になってきます。ということは、通常の免疫能を持っているならば、あまり怖くないのだということになるのかと思います。どうして、そういう高齢者などの死亡率が高いかというのは、早期診断をして適切な薬剤があれば、何も怖くないのだととらえることができようかと思います。その一方では、先程のどのデータでしたか、高齢者の場合には、あっという間に死亡するものもあるのだというお話いただきました。耐性菌

というのは一般にビルレンスは高くなるのですか。こういう理解なのですか。

生方：菌の耐性化とビルレンスは別の問題ですが、現状では母体から抗体が移行しない 6 型等で耐性菌が出現してきて問題になっているわけです。

参加者：つまり薬剤があるかないかが、すべてなわけですね。

生方：ただ、適切な抗菌薬を選択したとしても、確定診断するまでに時間を要しますと無効です。劇症型の例が結構ありますが、そのような例ですと、どのように適切な薬剤を使っても、無効です。

参加者：それは免疫が関与するということで、本質的には同じことですね。

生方：はい。

参加者：もう一つは、薬物の抗菌力の判定の中に、in vitro の検定の中で 3 つのうちの一つ、post-antibiotic effect (PAE) は、何を見ることになるのですか。また、あれはどういう意味を持って検定する必要があるのか、臨床でどういう意味を持ちうることなのですか。

生方：post-antibiotic effect というのは、薬剤が消失した後でもどの位の時間溶菌しなかった菌の発育を抑えられるかという指標です。菌をフィラメント化させるような抗菌薬の場合は、PAE 効果はないと言われています。β-ラクタム薬が該当します。薬剤が消失するとフィラメント化した菌は分裂が阻害されているだけですので、一挙に菌数が増えてきます。PAE 効果はマイナスとなります。

参加者：そうすると、一般に我々が実際に感受性テストをやってもらいますが、あれはそれを含んだ内容になるのですか。

館田：普通の感受性テストは、そこまではみていません。

参加者：そこまでは入っていないのですか。

生方：感受性テストは単に MIC のみです。

館田：薬剤を 1 回抜かないとだめですね。

生方：ですから、むしろ PAE 効果があるのはカルバペネム、それからアミノ配糖体とか、殺菌性の高いものです。ですから、注射薬を一日何回投与するとかも PAE 効果があるかないかで決まってきます。

β-ラクタムの場合は、PAE 効果がほとんどないので頻回に注射をしなければならないことになるわけです。要するに菌が再増殖しやすいことが問題になってくるわけです。

参加者：大変すばらしいご講演を拝聴して、感激しております。セロタイプをするときに、肺炎球菌の場合は、先生はコペンハーゲンのスキュラム・インスティテュートから輸入しているわけですね。インフルエンザ菌の場合は、タイプ B かノン B かですが、残念なことに日本の＊デンカ生研＊のは、ちょっと私は初めからだめで。

生方：感度が悪くて全然だめです。私どもはインフルエンザ菌の場合には、タイプ b から f まで遺伝子がわかっておりますので、PCR でタイピングしております。

座長：これからもいろいろな大切な情報を、私たち臨床の現場に教えていただいて、それをもとに、私は適正な抗菌薬を選択しようと思っています。
今日はありがとうございました。