

薬剤耐性菌は普段はどこにいるのか？

抗微生物薬の利用は感染症治療で大きな貢献をしてきたのは間違いの無いところですが、その一方で安易な利用により抗微生物薬に抵抗力のついてしまった微生物(薬剤耐性菌)が出てきているのも事実です。『抗微生物薬適正使用の手引き第一版/厚生労働省健康局結核感染症課(2017年6月)』の序論によると、2050年には全世界で年間1,000万人が薬剤耐性菌により死亡すると推定されており、一方、1980年代以降、新たな抗微生物薬の開発は減少する一方で、病院内を中心に新たな薬剤耐性菌の脅威が増加しているため、抗微生物薬を適正に使用しなければ将来的に感染症に有効な抗菌薬が存在しなくなるという事態が憂慮されています。

1) 薬剤耐性率の現状について

『薬剤耐性(AMR)対策アクションプラン(2016-2020)/閣僚会議(2016年4月)』の解説によると日本における薬剤耐性率は以下ようになってきます(2014年集計)。

黄色ブドウ球菌メチシリン耐性率	51%
肺炎球菌のペニシリン耐性率	48%
大腸菌フルオロキノロン耐性率	45%
大腸菌第3世代セファロスポリン耐性率	18%
緑膿菌カルバペネム耐性率	17%
大腸菌・肺炎桿菌カルバペネム耐性率	0.1~0.2%

個々の薬剤別、個々の細菌別ではないので詳細は分かりませんが、耐性率の高いことが分かります。また、同プランの別の記事によるとある大学附属病院では1970年代には分離されなかったメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)の耐性率は1984年に6.2%でしたが1987年には58%に急増したとの報告が記載されています。一方で、その後推進された『院内感染対策サーベイランス事業』などを通して医療機関におけるMRSAの分離率は2009年の58.7%から2014年の49.1%まで低下しているとされています。

2) 薬剤耐性菌はどのようにして生まれるのか？

ここでは常在菌と耐性菌が発生する仕組みを大まかに復習してみましょう。

①いわゆる健康な人

胎児の時は一般に無菌状態で過ごし、生まれる際に産道や外界から来た細菌が消化管の粘膜、生殖器の粘膜、皮膚で増殖して住み着くようになり、鼻腔、咽頭、口腔、胃、腸管、膣、尿道、皮膚など外界と接している人の体の部位では常に沢山の種類と数の細菌(常在菌)が住み着いています。

それらの部位に定着するには一定の条件が必要で、腸内を例にとると体温、pH、酸素供給量、消化酵素、胆汁酸、分泌抗体(IgA)などの生体側の環境問題と、周囲にいる他の細菌間との力関係問題に適した細菌だけが定住できます。同様に体の各部位では条件が異なるため、定住できる菌(常在菌)の種類や数は部位ごとで異なってきます。そして常在菌は生体と共存できる細菌ですから、生体の免疫的な攻撃を受けない細菌のみが常在菌となり得ると言えます(何らかの免疫寛容が作用しているのでしょう)。

ここで**A菌**という**弱い病原性**を持った細菌がいたとします。健康な人では他の**非病原性細菌**が優勢になっているためA菌は少数派に抑えられて病原性を発揮できません。他の細菌との力関係以外にも人の免疫の影響が他の**非病原性細菌**よりは許容されていない可能性はあります。

②弱病原性A菌感染症を発症した人(体外から来る強毒性細菌は除きます)

弱病原性A菌が感染症を発症するには、(a)普段住んでいる場所以外の体の部位にたまたま移動したところ、その環境が自分が繁殖するのに都合が良かった場合(普段は大腸に住んでいるのに腎盂に移動して腎盂腎炎を起こす等の**日和見感染**)や、(b)今まで住んでいた部位で自分の繁殖を邪魔していた他の細菌の数が急激に減ってしまい、かつ何らかの原因で体の免疫力が下がり、これまで少数派だった弱病原性A菌が急増して人体にダメージを与える場合(**菌交代症**)があります。

(b)の急激に周囲の細菌がいなくなる要因の1つが**抗生剤**の投与になりますが、A菌が増殖するためにはさらに**抗生剤に抵抗性**を持つ必要があります。細菌の**染色体DNA**は核内ではなく細胞質にあるため、DNAがダメージを受けやすい一方で、変異もしやすく**薬剤耐性**を獲得した変異A菌が増える確率が高くなります。変異の頻度と抗生剤への曝露のタイミングで**薬剤耐性菌**が増加すると考えられます(**薬剤耐性**の情報は**染色体DNA**以外に、別に存在する**プラスミド**と呼ばれる**DNA**にも組み込まれており、**プラスミド**は自由度が高く同種細菌間、時には異種細菌間を問わず**広く急速に伝播**していきます)。

ともあれ、なんとか対症療法的に体力の回復に努めて免疫力を回復させたとします。その際元々人の体があまり許容していなかったA菌は人の免疫力によって消滅させられ感染症が治癒します。

3) 薬剤耐性菌は普段どこにいるのか? (個人的な推測が入ります)

先ほどの**薬剤耐性A菌**は人の免疫力で本当に消滅したのでしょうか? 全滅したのであれば**薬剤耐性**問題は起きないはずですが、どこかに潜んでいるはずですが。抗菌薬が周囲から無くなるとA菌以外の環境に適した他の**非病原性細菌**が**復活増殖**してくるでしょう。ひょっとしたら**薬剤耐性**を獲得した**非病原性細菌**が増加しているかもしれません。その結果**薬剤耐性**を獲得したと言っても元々立場の弱いA菌は**元通りの少数派常在菌**として**体の中に潜んでいる可能性**があります。A菌が活発だった**感染症時期**に病院であれば**多数の医療関係者や患者**に**伝搬**して、繁殖力が弱く少数派ゆえに感染しても症状がでない**不顕性感染**として人々の体の中に**潜み**、いつの間にか**世の中に広く伝搬**していくのではないのでしょうか。

4) 薬剤耐性菌を増やさないために

前述の『**抗微生物薬適正使用の手引き第一版 4~5p**』によれば「**耐性菌を増やさないためには不必要、不十分な使い方をしないで耐性菌を出現させない**」ことに尽きます。

周囲に非病原性の常在細菌が優勢に存在していれば、元々弱い立場の病原性常在細菌は増えないのですから、**抗生剤**を細菌に極力曝さずにしておけば、病原性細菌に**薬剤耐性**の淘汰の機会を与えないことになります。**抗生剤**の利用を休止している間に**薬剤耐性へ変異していた細菌**が**変異頻度**によっては**薬剤感受性に戻る菌**も出てくるかもしれません。それがMRSAの分離率が**5年で僅かですが9%減少**した理由かもしれません(1項の『**アクションプラン**』では先に紹介した耐性率を**2020年(来年!)**に約半分にする目標を立てているのですが、果たして実現可能な目標なのでしょうか?)。

また**感染症**にならない**予防対策**も必要で、**手洗い**、**ワクチン接種**、**咳エチケット**(人から人への微生物伝搬予防)が推奨されています。上記の『**手引き**』では**急性気道感染症**のほとんどが**ウイルス感染**なので**抗菌薬**では効果がなく**初期症状**における**抗菌薬の投与は推奨されていません**。**急性下痢症**も**ウイルス感染が多いこと**と、**抗菌薬の投与で腸内の菌交代症が起こり反って症状を悪化**するという理由で**抗菌薬投与は推奨されず**、水分や電解質の補給を奨めています。さらに『**手引き**』では以上の症状で**抗菌薬**が処方されていない場合を想定した**薬剤師の患者への説明方法**なども紹介されています。(終わり)