



感染症—今、
何が問題となっ
ているのか？

17.

薬剤耐性菌と院内感染対策

旭川医科大学微生物学

吉田 逸朗
張 成
若 宮 伸 隆

1. はじめに

薬剤耐性病原体は細菌にとどまらず、近年広く臨床応用され始めた抗ウイルス化学療法薬に耐性を示すウイルスを含めて、広い範囲の生物種に見出される。また、それらの薬剤耐性病原体は、医療機関周辺に常時生息あるいは出没する微生物が大半であり、院内感染病原体としての側面を有する。従って、薬剤耐性病原体に対する対応と院内感染対策とは切り離すことができない。

本稿では、細菌およびウイルスを中心に、薬剤耐性病原体による院内感染症発生とこれに対する対策の基礎的事項、およびその課題について概説する。

2. 薬剤耐性化の機序

化学療法薬に対して微生物が耐性化する機序は、①薬剤を不活性化する能力の獲得、②薬剤の作用点となる病原体成分の分子構造の変異、③病原体細胞内における薬剤濃度を低下させる能力の獲得 の3種のカテゴリーに分類することができる(表1)。

これらの薬剤耐性病原体には、1種類の薬剤に対する耐性だけではなく、作用機序の異なる複数種の薬剤に対して耐性を示す多剤耐性を獲得しているものも存在する。また、細菌の場合、薬剤耐性を担う遺伝子が細菌間で伝達されて耐性菌の範囲が拡大する。例えば、バンコマイシンに対する耐性遺伝子の一つは、腸球菌からブドウ球菌へ属および科を越えて伝達されることが知られている¹⁾。抗菌薬の使用はこれらの耐性菌の増殖を助長し、われわれの身近における耐性菌濃度を高める結果に直結する。

表1 細菌、ウイルスの薬剤耐性機序

耐性化機序	耐性化薬剤	対応因子	病原体例
①薬剤の不活性化能力の獲得	ペニシリン等	βラクタマーゼ	多種の細菌
	クロラムフェニコール	アセチルトランスフェラーゼ	同上
②作用点となる成分の分子構造の変異	メチシリン	PBP2'	MRSA
	バンコマイシン	細胞壁前駆体形成酵素	VRE、VRSA
	アシクロビル	チミジンキナーゼ	HSV-1
	オセルタミビル	ノイラミニダーゼ	IV-A
③細胞内薬剤濃度を低下させる能力の獲得	テトラサイクリン	能動輸送ポンプ	多種の細菌
	複数の薬剤	バイオフィルム	緑膿菌

3. 薬剤耐性獲得の背景と問題点

ペニシリン発見の経緯からも推察されるように、細菌の薬剤耐性獲得には、自然界における微生物間の競合の歴史があると考えられる。現在、人間社会周辺に見出される薬剤耐性菌は、人間が薬剤を使用した結果として生まれたのではなく、微生物生態系において進化論的時間をかけて形成された耐性菌の小集団が、大量の抗菌薬使用により選択されて、人間社会周辺に定着したものであろう。薬剤耐性を担う遺伝的変異が、点変異よりもむしろ耐性プラスミドの伝達等によるものであることや、薬剤耐性遺伝子群が、細菌染色体上に島状に存在する事実が、この進化論的背景を物語っている。

しかし、その誕生の歴史がどうあれ、人間が抗菌薬を使用したために、われわれの周辺に薬剤耐性菌が検出される頻度が高くなり、その結果として薬剤耐性菌感染症発生のリスクが増大している事実には変わりはない。なおかつ、一つの薬剤に対する耐性にとどまらず、複数の薬剤に耐性を示す多剤耐性菌が存在することも、感染症に対応する上で大きな問題点となっている。事実、市中肺炎起炎菌として検出される肺炎球菌の薬剤感受性プロファイルの解析から、肺炎球菌の68%が中等度の、そして6%が高度のペニシリンG耐性を有し、更に、高度耐性菌は他のβラクタム系抗菌薬にも耐性を有するのみならず、作用機序の異なる抗菌薬にも耐性を有するものが存在すること―すなわち、多剤耐性菌であることが観察されている²⁾。

肺炎球菌に限らず、ブドウ球菌、緑膿菌、セラチア、その他、いずれもわれわれの周辺に常在し、通常無害菌に属する細菌の多くが多剤耐性化しており、同時にこれら常在性の細菌が院内感染の主要な病原菌となっていることは、多剤耐性結核菌等の蔓延と併せて、医療施設において院内感染対策を実践する上で常に考慮すべき事項である。

ウイルスの薬剤耐性化については状況は少し異なると考えられる。長いウイルス進化の歴史の中で耐性ウイルスが生み出されて既に存在している訳ではなさそうである。例えば、抗インフルエンザウイルス薬であるオセルタミビルを服用したヒトの上気道で、感染したA型インフルエンザウイルスのノイラミ

ニダーゼ (NA) の点変異が起き、オセルタミビル耐性ウイルスが新たに生み出される現象が観察される³⁾。ただし、ウイルス遺伝子を構成する核酸の変化そのものはランダムであって、オセルタミビルが、変異を誘導するのではなく、変異ウイルスの中の耐性株を選択的に増殖させる役割を担っている点は、抗菌薬による耐性菌の選択と共通である。抗ウイルス薬の漫然とした使用を続ければ、こうして誕生した薬剤耐性ウイルス集団が、薬剤耐性菌の場合と同様に、人間社会周辺に定着することは明らかである。

オセルタミビル耐性のインフルエンザウイルスが、同じ作用機序を有するザナミビルに感受性を示すとの報告⁴⁾は、この二つの抗ウイルス薬の組み合わせで、薬剤耐性インフルエンザウイルスの蔓延を防止できる可能性を示唆するものであるが、抗ウイルス化学療法の基本は、抗菌薬の場合と同じく、「薬剤の適正使用」にあると思われる。オセルタミビルとザナミビルの両方に耐性を有するインフルエンザウイルスの出現は時間の問題だからである。

薬剤耐性微生物感染症の発生を予防する観点から、医療施設を始めとする抗微生物薬使用全機関での薬剤の適正使用方法―端的に言えば、その使用規制を含むガイドライン―を確立する必要がある。

4. 院内感染対策

近年、院内感染対策を実践することは、医療の質を維持するのみならず、病院の経営改善に直結するとの考えが提唱され⁵⁾、各医療施設では、院内感染対策委員会等の組織と実践マニュアルの整備が進行している。

下記に示すのは、著者らが参加して編集した「旭川医科大学院内感染対策マニュアル改訂第3版」の総目次である。

1. 院内感染予防対策―標準予防策および感染経路別予防策の理念と方法
2. ハンドケアマニュアル 職員用
3. 病原体別マニュアル
4. 病態別マニュアル
5. 針刺し事故等による感染防止マニュアル
6. 病院環境整備マニュアル
7. 滅菌・消毒法マニュアル

- 8. 本院における感染症に関する連絡・報告・届出方法マニュアル
 - 9. 感染性廃棄物管理マニュアル
 - 10. 感染症予防法概要
 - 附則1. HIV感染対応マニュアル 2. バイオテロ対応マニュアル 3. 重症急性呼吸器症候群 (SARS) 対応マニュアル 4. 抗菌薬適正使用マニュアル 5. 透析における感染対策マニュアル
 - 11. 旭川医科大学医学部附属病院院内感染対策委員会規程
 - 12. 旭川医科大学医学部附属病院インфекションコントロールチーム細則
 - 13. 旭川医科大学医学部附属病院HIV対策チーム細則
- 巻末索引、編集覚書「2002年覚書」「2003年改訂覚書」「2005年改訂覚書」

このマニュアルは、国立大学医学部附属病院感染対策協議会のまとめた「病院感染対策ガイドライン」を基に、本院インフェクションコントロールチームが編集実動部隊となつて、2002年に初版が策定された。その内容・構成は国内ガイドラインに準拠した平均的なものであるが、本マニュアルの特徴は、巻末覚書に記されているように、既に2回の改訂を経ていることである。

初版編集翌年の2003年、感染症予防法が改正されたことに伴って改訂第2版を編集し、附則部分に関連項目が追加された。またこの時、将来の再改訂に備えてマニュアル本体をリングファイル型に変え、変更部分の差し換えによる対応が可能になった。2005年には、「職員用ハンドケアマニュアル」や「透析における感染対策マニュアル」等を新設したことから、これらの項目を取り入れた改訂第3版が編集された。2005年以降も、「国内ガイドライン」そのものの改訂や、本院における感染症発生報告体制の見直しなどの診療現場のシステム改善と連動して、関連条項の見直しと項目の追加が進められており、改訂第4版に進化する予定である。

これらの改訂は、院内感染対策マニュアルは常にその内容を吟味し、エビデンスに基づいて改善されるべきであるとする考えに加えて、インフェクションコントロールチームおよび感染対策に関わるスタッフのみならず、

病院関係者全員が、感染防止対策に対する関心を維持することが必須であり、そのために常にマニュアルに目を向ける必要があるとの考えに基づいている。

こうしたマニュアルの改訂とその実践における現在の大きな課題は、前章で述べた「薬剤の適正使用」に関する部分である。原則として「抗微生物薬は、有効な症例に必要な量だけ適正に使用する」といっても、どこまでが適正使用範囲で、どこからが使用制限すべき部分かの標準規格が、国内で確立しているとは必ずしもいえず、手探りの状況が続いている。そもそも、感染対策マニュアルで、これらの規制をどこまで実効性のある条文として規定できるのかさえ判然としないし、診療現場の論理と感染対策の理念にも乖離がないとはいえない。今後解決すべき大きな課題である。

5. おわりに

新たな作用機序を有する抗菌薬の開発は、現在知られている耐性菌への対応には不可欠であり、その探究は続けられている⁹⁾。しかし、これまでの化学療法薬の開発と薬剤耐性病原体出現の歴史を見れば、薬剤の使用基準の再吟味—すなわち、「薬剤の適正使用ガイドライン」の確立—が、新規薬剤の開発以上に重要である事は明らかである。

院内感染予防についても、身近に常在する通常無害菌—しかも多剤耐性菌—による感染症の発生を防止するための「手洗い」と「ガウンテクニック」という診療における基本を、確実に実践できるシステムの構築が、最も有効な対策であると考えられる。

参考文献

- 1) 菊池 賢. バンコマイシン耐性腸球菌. 耐性菌感染症の理論と実際: 81-85, 1998 (平松 啓一 編, 医薬ジャーナル社).
- 2) Ohsaki Y, et al. Alterations in penicillin binding protein gene of *Streptococcus pneumoniae* and their correlation with susceptibility patterns. *Int J Antimicrob Agent* 22:140-146, 2003.
- 3) Gubareva LV, et al. Selection of influenza virus mutants in experimentally infected volunteers treated with oseltamivir. *J*

Infect Dis 183:523-531, 2001.

4) Mai Le Q, et al. Isolation of drug-resistant H5N1 virus. Nature 437:1108, 2005.

5) 木村 哲. 院内感染とコストベネフィット. 臨床と研究 81(7):1086-1098, 2004.

6) Wang J, et al. Platensimycin is a selective FabF inhibitor with potent antibiotic properties. Nature 441:358-361, 2006.

お知らせ

北海道医師会ホームページ フォトギャラリー 作品募集

◇情報広報部◇

北海道医師会では、ホームページにフォトギャラリーを新たに開設することといたしました。会員の皆様の作品を募集いたしますので、どうぞ奮ってご応募ください。

募 集 要 項

【応募規定】

- 作品のテーマは自由です。
- 本人が撮影した作品に限ります。
 - フィルム：作品は原則としてポジカラー（スライド）としますが、プリントはキャビネサイズ以上であれば可です。
 - デジタル：JPEG、TIFF等の画像データ。ただし、撮影時のオリジナル画像と大きく異なるような修正・合成等の画像処理を施したものは不可とします。
 - コメント：作品タイトルと200字程度にまとめた説明等を添付してください。
- 1人6点までとします。
- 肖像権やプライバシーの侵害には十分ご注意ください。当会では責任を負いかねます。
- 応募作品が著しく多数の場合、広報委員会において、フォトギャラリーへの掲示作品を選定いたします。

- 北海道医報の表紙写真として使用することがあります。この場合、広報委員会において応募作品から選定し、医報掲載前に本人に連絡いたします。

【締め切り】

平成18年7月31日（月）

【フォトギャラリーの開設予定】

平成18年9月1日（金）

【応募・問い合わせ先】

〒060-8627

札幌市中央区大通西6丁目

北海道医師会事業第二課

Tel. 011-231-1725

Fax. 011-252-3233

E-mail photo@m.douj.jp