

シンポジウム 1

創薬物語 —科学者としての喜びの瞬間—

司会のことば

岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科¹, 信楽園病院 内科²

公文裕巳¹, 青木信樹²

今回の日本化学療法学会学術集会は「時代が求める化学療法学 —学際化・国際化を目指して—」というメインテーマで、山口恵三会長の思い入れの企画が数多く組み込まれています。本シンポジウムもその思いを代表する企画のひとつであるといえます。

近年、抗菌薬の開発が細菌固有の変化（耐性化）のスピードと多様性に必ずしも追いつけていないという現実直面しています。しかし、科学的に進化を遂げ標準薬となっている複数の抗菌薬により、日常遭遇する細菌感染症の治療が安全かつ効率良く実施可能となっていることが今日の長寿社会の礎であります。昨年の本総会のメインテーマは「温故創新：化学療法イノベーション」でありましたが、本シンポジウムは改めて「時代が求める」という観点から、新たな価値の創造プロセスとしてのイノベーションを検証しようとする企画であるといえます。

今回の創薬物語にあるように、世界の標準薬となっている複数の抗菌薬が日本発であるという事実は、日本の創薬科学技術レベルの高さ、本化学療法学会の少なからぬ貢献、そして、何よりも創薬を主導した科学者とその研究・開発チームの“夢”の実現に向けての情熱と努力の大きさに帰するものであります。世界初の化学療法剤であるサルバルサンを秦佐八郎博士とともに発見したポール・エールリッヒ博士は、科学研究に必要な要素として、Geld（資金）、Geduld（忍耐）、Glück（幸運）、Geschick（熟練の技）の4Gを挙げていたとのこと。また、秦博士はベスト研究で培った“忍耐と熟練の技”をエールリッヒ博士に評価されたことを最大の“幸運”と評し、「幸運は矢鱈と飛んで来ないので、努力しつつ逃さないことが肝要」と言われていたそうです。

今回の創薬物語にもこの4Gに関連するそれぞれの悪戦苦闘と幸運のエピソードが充満し、科学者としての喜びの瞬間が熱く語られるとともに、新たなイノベーションへの創造的展開を示唆する内容になることが期待されます。特に、事業化を前提とする企業での研究開発事業としての難しさもあったものと推察されます。社会全体のグローバル化にともない創薬事業の国際競争も熾烈を極め、必ずしも拡大傾向にない抗菌薬市場ではあるものの、耐性菌治療に関するブレイクスルーが待望されていることも事実であります。本シンポジウムが、日本が先導してきた抗菌薬開発という領域において、学際化・国際化戦略の構築による新たな化学療法学の展開と創薬イノベーションの夢に繋がっていくことを期待しています。

シンポジウム 1

創薬物語 —科学者としての喜びの瞬間—

1. セファゾリン

元 藤沢薬品研究本部

峯 靖弘

セファゾリンの創薬は耳かき一杯のセファロスポリン C (CCNa) の生産菌から醗酵、合成、製剤など藤沢の総力を上げた壮大なチャレンジで、この成功により世界的企業へと発展する契機となりました。この過程を各部門の成果を中心に紹介致します。

昭和 35 年、企画部からの「セファロスポリン群抗生物質について」の提案に対し、特に研究陣から猛烈な反対意見が出された。というのは、NRDC からの提案は耳かき一杯の菌株で 5000 万円 (当時の研究費の 7.7% に相当) の契約金で、未知の分野への挑戦という魅力はあるが、ただの菌株であって製品化出来る保証がないリスクがあり、もう少し成功の確率の高い研究対象が他にあるのではと考えたからです。しかし、当時の経営トップの英断により了承されたが、この大英断なくして、セファゾリンは存在しえなかった。

昭和 36 年に NRDC と「セファロスポリン製品に関する選択権契約」を締結し、世界 10 社中で唯一日本の 1 社としてスタートしたのですが、最初の問題点は菌株の CCNa の生産能力が極めて低く、品種改良により生産能力を高めることから創薬研究がスタートした。まず醗酵部門は培地の濃厚化による問題点を解決するために、UV 処理による低粘性変異株を段階的に取得し、途中 SKF 社の開発した生産株を導入して、最終的に 30mg/ml を越える工業的生産に 26 年間の努力の成果が実を結んだ。その後、CCNa の結晶化、抽出、精製に成功し供給体制が整備されたのは昭和 37 年で、この年に CET、39 年に CER の開発に成功したニュースが報じられ、この 2 品を上回る製品の開発に研究者の意欲を奮い立たせた。昭和 39 年に難航していた CCNa から誘導体合成の中間体である 7ACA への変換も化学的処理により 7ACA の単離に成功し、合成研究に弾みがついた。

これを境に評価体制の再構築も進み、先行 2 品を凌ぐ特徴のある誘導体の合成に拍車がかかり、多くの誘導体が評価される中で、3 位側鎖に 5-メチルチアジアゾール基を導入することにより、生体内安定性と持続性が保たれる事が判明し、7 位側鎖の探索に傾注した。構造と抗菌活性の相関解析より、抗菌活性は β -ラクタム環の反応性に相関し、脂溶性と水溶性とのバランスで G (+) 菌と G (-) 菌への選択性が決まる事が判明し、電子吸引力を有し且つ水溶性の高いテトラゾール酢酸基を導入したセファゾリンに至ったのが、昭和 42 年であった。

その後、工業化研究において 7 位側鎖の一工程合成法の確立、製剤化研究において、当初はバイアル凍結乾燥法、結晶化に成功後は無菌結晶のバイアル充填法が実用化製剤とされた。

毒性試験での安全性が確認され、昭和 44 年から日本化学療法学会の研究会方式の下で基礎及び臨床試験が進められ、昭和 45 年第 18 回総会の新薬シンポジウムでその成績が発表された。その特徴は先行品に比べ G (-) 桿菌に強い活性を示し、高い生体内濃度と持続性と代謝を受け難く、胆汁中移行が良いことが認められ、臨床成績では 881 症例で 70% 以上の有効率と高い安全性が確認された。

これらの成績を基に、昭和 45 年に製造承認申請、翌年の 8 月に国産初の発売を迎え、実に 10 年の歳月と 15 億円の研究開発費の投入が実を結んだ瞬間の創薬に携わった全員の喜びは言葉に表せないものでした。この成功により外国企業からの引き合いが殺到する中で、海外展開として昭和 46 年から技術導出契約の基にライセンスされ、昭和 50 年には約 20 社、発売国は 50 カ国を越え、正に世界のセファゾリンとなった。

また、国内では発売以来驚異的な売上の伸びを示し、昭和 52 年には月商 30 億円に成長し、昭和 51 年からの 5 年間国内医薬品の売上高順位でトップの座を占めた。

このように、セファゾリン発売後 38 年経過した今日においても、世界の標準薬として治療に貢献している現状に対し、創薬に携わった科学者としての究極の喜びであります。

シンポジウム 1

創薬物語 —科学者としての喜びの瞬間—

2. タゾバクタム・ピペラシリン

大鵬薬品工業株式会社 研究開発本部 研開推進部
宇治達哉

タゾバクタム・ピペラシリンは、 β -lactamase 阻害剤であるタゾバクタム (TAZ) と広域抗菌スペクトルを有するペニシリン系抗生物質であるピペラシリン (PIPC) を、力価比 1 : 8 の割合で配合した注射用抗菌薬である。TAZ は、1983 年に大鵬薬品工業株式会社で創製され、各種細菌が産生するペニシリナーゼ (PCase)、セファロスポリナーゼ (CEPase) 及び基質特異性拡張型 β -lactamase (ESBL) 等の β -lactamase を不可逆的に阻害する。PIPC は、富山化学工業株式会社で開発され、ブドウ球菌属等のグラム陽性菌から緑膿菌を含むグラム陰性菌及び嫌気性菌に対して幅広い抗菌スペクトルを示し、国内では 1979 年に承認されて以来 30 年にわたり広く臨床の現場で使用されてきた。

世界で初めて実用化された β -lactamase 阻害剤は、1974 年に英国ビーチャム社によって創製されたオキサペナム骨格を有するクラブラン酸 (CVA) であり、経口剤としてアモキシシリンとの配合剤、また注射剤としてチカルシリンとの配合剤が開発された。また、1977 年には、米国ファイザー社によってペナムスルホン骨格を有するスルバクタム (SBT) が創製され、経口剤としてアンピシリン (ABPC) とのエステル結合体、注射剤としてアンピシリン又はセフォペラゾンとの配合剤が開発されている。大鵬薬品において、 β -lactamase 阻害剤の開発に着手しようと考えたのは 1980 年のことであった。その動機は、当時の製薬業界の趨勢として、抗菌薬を持つことがいわゆる一流製薬会社のステータスであり、社の製品ラインアップからもその開発が合致しているとの経営的判断もあったが、反面、抗菌剤の開発に関しては全くの素人であり、限られた戦力では当時最先端であったセファロスポリン系薬創製などのメジャー路線では到底競合していけないことは明白であったからと思われる。

そのような環境下で、先行する CVA と SBT の β -lactamase 阻害プロファイルを凌駕する化合物探索を創製すべく、国内外の研究者の協力も得ながら 1983 年に TAZ (YTR-830) を見出した。その過程は、CVA が PCase 特異的な阻害剤であったのに対し、CEPase にも阻害スペクトルを拡大すること、及び、SBT よりもひとまわり強い活性を示す化合物創製を目標とする探索であった。TAZ の母核であるペナムスルホン骨格は、すでに周辺化合物の特許が網羅され、特許化が可能な化合修飾ができる側鎖は限られていた。これは、必然的に合成難度が高く、コスト面でも困難が予測されるチャレンジであった。

一方、 β -lactamase 阻害剤配合抗菌薬の開発は、阻害剤の探索と共に配合相手の選定も大きな課題となる。当時、既存の配合剤では、ABPC を主とした比較的狭域の抗菌スペクトルを有する抗菌薬との配合剤が多く、いずれも自社製品との配合剤であった。TAZ のスクリーニングでも、主として ABPC との相乗効果を指標に評価試験を行っていたが、世界的なペニシリンの使用状況も考慮して、緑膿菌などのグラム陰性菌を含む広域スペクトルを有する PIPC を配合相手として決定した。抗菌薬を持たない立場では、配合薬を決定する過程で自由度が大きかったことも幸いであった。

現在、全世界で販売されている抗菌薬で、経口剤と注射剤の売り上げのトップブランドはいずれも β -lactamase 阻害剤配合薬である。もちろんセファロスポリン系やカルバペネム系など、広域で強い抗菌力を有する抗菌薬はなくてはならないものであるが、既存の抗菌薬を見直す意味でも、 β -lactamase 阻害剤を開発する臨床的意義が認められたことは、創薬に携わった研究者にとって大きな喜びである。

シンポジウム 1

創薬物語 —科学者としての喜びの瞬間—

3. クラリスロマイシンとの幸運な出会い

大正製薬株式会社

森本繁夫

本演題は抗生物質の化学修飾における偶然と幸運に関する物語である。マクロライド系抗生物質（マクロライド）であるエリスロマイシン（EM）は通常のグラム陽性菌に加えてマイコプラズマ、レジオネラ、クラミジア等に対しても強い抗菌力を示し、組織移行性に優れ、副作用が少なく安全性が高い等の長所を持つ。反面、EMにはグラム陰性菌に活性が弱い、マクロライド耐性を誘導する、胃中で不安定で血中濃度が低く一定しない等の欠点がある。これらの改善を目指し精力的に行われたEMの化学修飾においては、塩やエステル類がプロドラッグとして開発されたのみで、1980年代までは大きな進展が見られていなかった。我々は1960年代後半に発見した天然マクロライド・クジマイシンの研究知見を生かしてEMの化学修飾を開始し（1973年）、8年目にクラリスロマイシン（CAM）を偶然に発見することに成功した（1980年）。その後、CAMは日本発のEM誘導体として上市（1991年）され、また、米国アボット社への技術導出により世界130ヶ国以上で使用される代表的な半合成マクロライドに成長した。EMが酸性条件下で不安定な原因は6位水酸基と9位カルボニル基の相互作用から生み出される一連の化学構造変化にある。酸安定性改善へ向けたEMの化学修飾では9位にのみ焦点が当たり、もう一方の6位は注目されなかった。その6位水酸基における初めての誘導体が6-O-メチルEM即ちCAMであった。CAMはEMと比較して、酸に安定となり、強い抗菌力、優れたVivo活性、高い血中濃度と持続性、優れた細胞内、組織内への移行性（特に肺への高濃度分布）、高い尿中排泄率、ヒト特有の活性代謝物の存在（14-OH体）、消化器副作用の軽減等々の特徴を持つことが明らかになった。CAMは従来マクロライドの領域であった急性呼吸器感染症、皮膚感染症に加えて慢性呼吸器感染症、泌尿器感染症などへも治療領域を拡大した。その後、CAMはマイコバクテリウム感染症やヘリコバクター感染症等に適応が拡大され、ニューマクロライドとして評価される薬剤となった。また、CAMは難治性の慢性呼吸器疾患・びまん性汎細気管支炎に対し、EMと同様に優れた効果を示したことから、CAMの「抗菌力以外の新作用」も注目されている。EMの複雑な化学構造の中での、わずか1箇所の変化がCAMでの大幅な薬効の向上を引き起こしたことは、天然物をベースにした半合成研究の醍醐味と言える。本講演では、EMの化学修飾におけるCAMの偶然な発見や開発へ向けての課題解決（合成法検討、代謝物同定ほか）等を通して、CAM創薬の中で出会った幾つかの幸運を紹介する。

シンポジウム 1

創薬物語 —科学者としての喜びの瞬間—

4. レボフロキサシンに至る創薬研究 —よりよい薬を求めて—

第一三株式会社 研究開発本部 研究開発企画部

早川勇夫

レボフロキサシン（クラビット[®], **1**）は、1993年上市された世界初の光学活性のニューキノロン系抗菌薬（以下、ニューキノロンと略）である。**1**は1985年に上市されたラセミ体のオフフロキサシン（タリビット[®], **2**）の2つの光学異性体のうちの*l*-体であり、光学活性本体として**2**のほぼ2倍の活性を示す。**1**はグラム陽性菌からグラム陰性菌の広範囲にわたるバランスのとれた強い抗菌活性、高い安全性、優れたヒト体内動態を兼ね備えた完成度の高いニューキノロンと評価され、現在、**1**は100ヶ国以上で発売され、延べ20億人以上に投与されている経口抗菌薬のゴールドスタンダードとなっている。

レボフロキサシン（**1**）に至る創薬研究は、

(1) DJ-6783（**4**）の開発の失敗

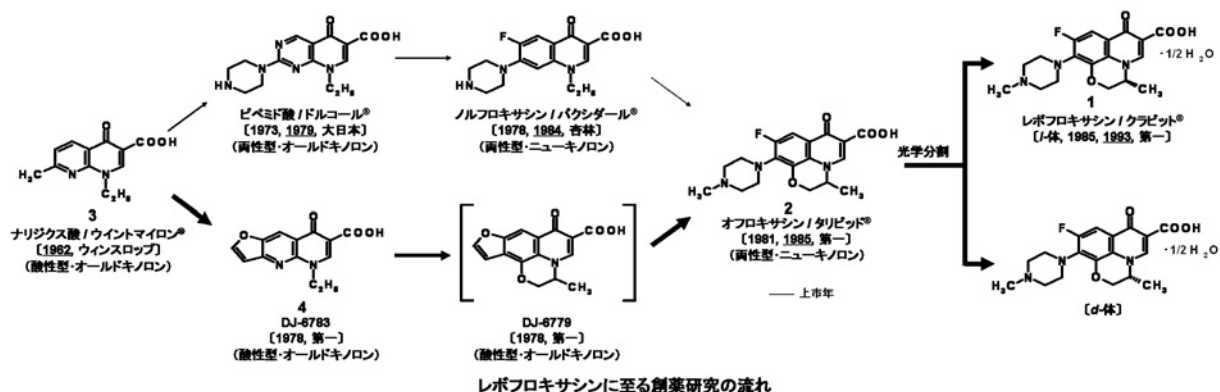
強いグラム陽性菌活性と高い血中濃度から、ナリジクス酸（**3**）以後のオールドキノロンとして初めて呼吸器感染症に対する有効性が期待されたDJ-6783（**4**）の開発断念とそれまでの探索研究で得られた構造活性相関の知見を反映させたニューキノロンへの探索方針の転換

(2) オフロキサシン（**2**）の創製

各領域で繁用されていた抗菌薬、抗生物質などと8本の二重盲検試験を組み、すべて非劣性の結果を得て、7領域にわたる各種感染症に対して適応を取得した**2**の創製と特徴の解析

(3) オフロキサシン（**2**）の光学分割とレボフロキサシン（**1**）の創製

ラセミ体である**2**の光学分割に最初に成功し、**2**の*l*-体で活性本体である**1**の優れた資質の早期見極めと開発に区切ることができるが、創薬研究の成功の裏には終始化合物の物理化学的性質を重視した独自の評価が根拠にあった。



シンポジウム 1

創薬物語 —科学者としての喜びの瞬間—

5. メロペネム —若き素人小集団の創薬への取組み—

大阪大学産業科学研究所

砂川 洵

メロペネムは、1994年世界最初にイタリアで上市されて以来15年目を迎え、世界100カ国以上で承認、発売され、年間1000億円を超える売り上げを有する世界でも代表的な注射用抗菌薬に成長した。

ペニシリンの切れ味、セフェムの高い安全性という各々の特長を兼ね備えた理想的なβ-ラクタム系抗菌薬の実現を目指して新規カルバペネム薬の研究に着手したのは、第三世代セフェム薬の開発競争真只中の1978年だった。着手時には、“今更、何故β-ラクタム薬？”といった疑問視する意見も強く、加えて1980年代に入ってからMRSAなどの薬剤耐性菌、抗生物質の過剰投与或いは不適正使用などが大きな話題となり、メロペネムの創薬研究期間の多くは抗生物質研究にとって決して恵まれた環境ではなかった。

社内外からの批判的な意見もある中、“大きな失敗、停滞が許されない”、或いは“転んでもただでは起きない”、“常に前進”など張り詰めた緊張感を持ちながら創薬研究を慎重に進めた。その苦勞、研究の節目或いは幸運に結び付いた下記が、数多く遭遇した課題の中でも特に強く印象に残っている。

(1) 探索研究ステージ (1978~1983)

素人小集団での出立

- ・β-ラクタム薬は勿論抗菌薬にすら無縁の若手研究者数人での挑戦。
- ・目標・現状の理解と共有化、技術訓練、役割分担など研究マネジメント。

研究焦点の絞り込み

- ・少人数という戦力に応じた取り組み。
- ・中枢毒性、腎毒性など副作用に関する構造活性相関の解明に重点。

対DHP-1安定性向上

- ・1β-メチル基導入による安定性改善の達成。
- ・抗緑膿菌活性、抗インフルエンザ菌活性の向上というメリットも。

(2) 開発研究ステージ (1984~1994)

海外他社への技術導出

- ・世界同時開発。
- ・海外レギュレーションへの対応。
- ・スケジュール遵守の厳格化。

安定3水和結晶の取得

- ・粘り強さと泥臭さで達成。
- ・優れた製剤の確保など医薬品化への最大の一步。

合理的製造プロセスの構築

- ・六つの不斉炭素を持つ化合物（64個の光学及び立体異性体）合成の難しさ。
- ・円高との戦い。

メロペネム発売後の育薬過程においても課題は山積していたが、抗菌薬のPK-PD研究の進歩、適正使用の推進など、優れた安全性と有効性の両立を目指したメロペネムにとっての追い風が徐々に吹き始め、現在も最新のPK-PD理論に基づいた用法・用量の最適化など、本剤の育薬・操薬に向けた努力が専門ドクターを中心に継続されている。

多くの幸運に恵まれたメロペネムプロジェクトに四半世紀に亘り関わったが、その間の最大の幸運は、やはり各局面で“良き仲間”に恵まれたことであり、その関係者全員のご尽力、ご努力に改めて心から敬意を表したい。また、最大の喜びは医療に貢献できたことであり、今後メロペネムがカルバペネム薬のグローバルスタンダードドラッグとしての地位を確保し、その医療貢献が益々大きくなることに期待している。

シンポジウム 2 抗 MRSA 薬をめぐる最近の話題

司会のことば

昭和大学 医学部 臨床感染症学¹，東北大学大学院 医学系研究科 感染制御・検査診断学²
二木芳人¹，賀来満夫²

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）は，現在においても感染症の主要な病原菌の一つであり，その治療は宿主背景因子の不良さや限定された治療薬などを反映して必ずしも容易ではない。近年では MRSA 感染症の市中への広がり，また米国を中心として市中感染型 MRSA (CAMRSA) 感染症の急増など新しい話題も多く，MRSA 感染症は新たな局面を迎えつつあるといっても過言ではないであろう。加えて，標準的な治療薬であるバンコマイシン（VCM）低感受性株（VISA）の増加傾向や，新しい治療薬であるリネゾリド（LZD）耐性菌の出現なども話題となっている。他方，これらを受けて新しい抗 MRSA 薬の開発も国内外で活発化してきているが，わが国での開発はやや遅れをとっているとも考えられる。無論，これらの新薬も含めてその適正使用を心がけることは耐性化防止や効率的な感染症治療のためにも極めて重要である。本シンポジウムでは，新しい抗 MRSA 薬の国内外における開発状況，現在の抗 MRSA 薬の世界における耐性化状況，そして LZD 耐性菌を含めたわが国の抗 MRSA 耐性化の新しい情報などを報告していただき，それらを踏まえて抗 MRSA 薬のわが国での新しい開発の方向性や，その適正使用はどうあるべきかを議論したいと考えている。

シンポジウム 2

抗 MRSA 薬をめぐる最近の話題

1. 新規抗 MRSA 薬の開発状況

慶応義塾大学薬学部・大学院薬学研究科
八木澤守正

米国における MRSA 感染症治療ではバンコマイシンが標準薬とされているが、Sanford の“Guide to Antimicrobial Therapy”などではバンコマイシンとリファンピシンやゲンタマイシンの併用を推奨しており、感受性試験の結果次第ではミノサイクリン、クリンダマイシン、ST 合剤やシプロキサシンによる治療を推奨するなど、日本の抗 MRSA 療法の考え方と相違している。一方、American Thoracic Society の院内肺炎の治療に関するガイドライン（2005 年）では、MRSA 院内肺炎に対するバンコマイシンと他剤の併用効果は裏付けが無いと明言しているし、バンコマイシン自体が肺組織への分布が良好ではなく、院内肺炎の治療にはリネゾリドの方が優れていると断定している。MRSA 感染症と一言で表現するが、その病態に関する日米の相違も考慮する必要がある。院内感染に関与する MRSA (HA-MRSA) は日米ともに SCCmecII を有する New York/Japan クローン ST 5 型 (=USA100) が流行型であるが、市中感染型の MRSA (CA-MRSA) の流行型は日米で相違している。米国では ST8 型 (USA300 株) が 3 分の 2 に達しているが、国内では分離症例数が少ないながらも ST30 型と、伝染性膿痂疹に関連する ST89 型及び ST91 型が検出されている。米国では、CA-MRSA 感染症の増加が急激で、最近の 5 年間に 4 倍の増加がみられたという報告もあるが、その主な原因は強毒性の USA300 株による複雑性皮膚・皮膚組織感染症 (cSSSI) の多発であり、市中発症型の患者が入院・治療を受けている。USA300 株の遺伝子解析において、SCCmecIV と ACME-I がリンクしており、薬剤耐性と病原性の発現に関与していることが解明されている。USA300 株の 80% 以上が皮膚感染病巣から分離されており、従来はクリンダマイシン、テトラサイクリン系、ST 合剤などに感受性であったものが、最近ではかなり耐性化していると報告されている。米国において適応が承認されている MRSA 感染症をみると、daptomycin では cSSSI と菌血症及び心内膜炎であり、tigecycline では cSSSI だけである。リネゾリドでは cSSSI と院内肺炎のみが適応とされており、日本では市中肺炎や外傷・熱傷・手術創の二次感染の治療にも適用できるのに比して適応が限定されている。バンコマイシンでは SSSI、心内膜炎、敗血症、骨感染症及び下気道感染症が適応とされているが、日本で適応とされている腹膜炎や化膿性髄膜炎には適用できない。現在開発中である 20 数品目の抗菌薬のうち MRSA 感染症に対する適応を目指しているのは、β-ラクタム系の ceftobiprole, ceftaroline 及び SMP-601, アミノサイクリン系の PTK0796, グリコペプチド系の dalbavancin, oritavancin 及び telavancin, キノロン系の nemonoxacin 及び RX-3341, オキサゾリジノン系の radezolid, TR-701 及び RWJ-416457, テトラヒドロ葉酸還元酵素阻害剤の iclaprim や脂肪酸合成阻害剤の AF-1252 などである。それら開発中の抗 MRSA 薬の臨床第 2 相・第 3 相試験をみると、何れもが cSSSI を対象疾患としており 850~1400 症例で検討を行っている。しかしながら、敗血症・心内膜炎や肺炎など HA-MRSA による侵襲性感染症の治療成績は少なく、そのような臨床評価成績だけでは承認適応も限定されてしまうのではないかと懸念される。日本の臨床現場では、cSSSI のみを承認適応とする抗 MRSA 薬が受け入れられる状況にはないと思われるのである。

シンポジウム 2 抗 MRSA 薬をめぐる最近の話題

2. 抗 MRSA 薬耐性の現況 —我が国と世界の動向—

長崎大学付属病院検査部¹, 長崎大学付属病院第二内科²

柳原克紀¹, 河野 茂²

MRSA は多剤耐性ならびに高度耐性を獲得しながら、院内感染症の主要な原因菌となっている。最近では、院内のみならず市中感染型 MRSA が報告されており、大きな問題となっている。また、バンコマイシン低感受性黄色ブドウ球菌 (vancomycin-insensitive *S. aureus* : VISA) やバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌 (vancomycin-resistant *S. aureus* : VRSA) などの新しい耐性菌の出現が危惧されている。MRSA の出現と我が国の状況 MRSA は、1961 年に英国で報告された。黄色ブドウ球菌が産生するペニシリナーゼに安定な半合成ペニシリンであるメチシリンが発売されたのが 1960 年であり、わずか一年で耐性菌が出現している。1963 年には、英国やデンマークで重症感染症から MRSA が分離され、院内感染の事例も認められている。我が国では 1980 年代後半より、MRSA による院内感染症が激増し、社会問題にまでなった。その後、黄色ブドウ球菌全体に対する MRSA の割合が急速に増加して、60% 以上になったが院内感染対策の徹底に伴い、現在ではやや減少傾向である。しかし、症例数は多く、難治例もしばしば経験されるため、臨床的にはきわめて重要である。VISA の国内外の流行状況 MRSA のバンコマイシン (VCM) への耐性化はかなり以前から懸念されていたものの VCM 発売 30 年間は認められなかった。1990 年代後半の我が国において、VCM に中等度耐性あるいは低感受性の VISA が報告された。この VISA は Mu50 と命名されたが、VCM の MIC は 8 μ g/mL であった。この菌株の細胞壁は、通常より 2-3 倍厚いため、薬剤耐性を示すものと理解されている。(Hiramatsu K et al. JAC 1997) これは、VCM 耐性 MRSA の出現を示唆するものであり、VCM の適正使用を強く推奨するものであった。上記の報告以降、米国をはじめいくつかの国で、VISA が分離された。このような状況で The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) は、MIC 値が 4 μ g/mL の株に対して、VCM は臨床的には無効であることが多いため、感受性基準を 2006 年に変更した。MIC 値が 32 μ g/mL 以上を VRSA、16 と 8 μ g/mL を VISA としていたが、改訂により VRSA の定義が、16 μ g/mL 以上、4 と 8 μ g/mL の株は VISA となった。VRSA の出現 2002 年に VRSA が世界で初めて米国ミシガン州の男性から分離された。その後同年にペンシルベニア州、また 2004 年にニューヨーク州で分離された。その後、ミシガン州で 2005 年に 3 株、2006 年に 1 株が分離され、現在では計 7 株が報告されている。全ての菌が *mecA* および *vanA* を有しており、MIC の中間値は 512 μ g/mL であった。また、ヒトからヒトへの伝播は確認されなかった (Sievert DM et al. CID2008)。MRSA に *vanA* プラスミドが伝達し、そのプラスミドが黄色ブドウ球菌に適応し安定化した場合、他の MRSA や MRCNS 株に接合伝達する頻度が高くなる。VRSA や VRCNS の蔓延が強く懸念され、今後十分監視していく必要がある。本シンポジウムでは、VCM を中心に、テイコプラニン (TEIC) ならびにアルベカシン (ABK) に対する耐性状況についても述べる。

シンポジウム 2 抗 MRSA 薬をめぐる最近の話題

3. 抗 MRSA 薬耐性菌の遺伝子解析

北里大学 抗感染症薬研究センター

花木秀明

抗 MRSA 薬は、arbakacin (ABK), teicoplanin (TEIC), vancomycin (VCM), linezolid (LZD) の 4 種類が認可されているが、何れの抗 MRSA も耐性菌が報告されている。

ABK は二機能酵素である AAC (6')/APH (2'') によって 6' 位のアミノ基と 2'' 位の水酸基が同時に修飾を受けることで不活化される。しかし、この 2 機能酵素のみを保有する MRSA は ABK に比較的感性である SCCmec type IV がほとんどであり、ABK 耐性を示す *aac* (6')/*aph* (2'') + *aph* (3') 保有の SCCmec type I (88.6% が保有) とともに 1980 年代以降は激減している。逆に *aad* (4,4'') 保有の SCCmec type II (97.8% が保有) が激増し、その中の 41.7% が *aac* (6')/*aph* (2'') + *aad* (4,4'') を保有している。しかし、これら 2 機能酵素産生遺伝子を有す株は ABK に感性を示すため、現在の SCCmec type II の MRSA は ABK に感性を示していると考えられる。

TEIC と VCM は同系統の glycopeptide 系抗生物質であり、その耐性メカニズムはほぼ同一と考えられている。確かに、VCM 中程度耐性 (VISA) 株や *vanA* 遺伝子を獲得した VRSA 株には両薬剤とも効果がない。しかし、*vanB* 保有の腸球菌や β -ラクタム薬によって VCM 耐性が誘導される MRSA (BIVR) に対して、VCM は耐性を示すが TEIC は感性を示すことから、両者には幾分異なった作用機序が有ると考えられる。

また、耐性遺伝子は特定されていないが、VISA 感染症に VCM が無効であることは多くの臨床例が証明している。さらに、その前段階のヘテロ VISA も諸外国では当然の如く問題視されており、VISA 株を作らないために、その検出方法等が研究されているのが現状であるし、VCM の耐性基準が変更された理由の一つとしてヘテロ VISA を検出するためと報告されている。同様に、BIVR も耐性遺伝子は特定されていない。しかし、現存することは事実であり、わざわざ VCM の効果を無くすために β -ラクタム薬を併用する必要はないはずである。

LZD は蛋白合成阻害剤であるが、その新規な作用機序から他の抗菌薬と交叉耐性がなく、かつ耐性菌出現率の低い抗 MRSA 薬として認知されている。しかし、LZD の長期投与によって本邦でも LZD 耐性 MRSA は出現している。その耐性メカニズムは世界中で報告されている 23S rRNA domain V の G2576T と T2500A の変異がメインであるが、世界で唯一 G2603T の変異が我が国から検出されている。

LZD の耐性は、5 つから 6 つのコピー数が存在する 23S rRNA により多くの変異が入ることで高度耐性化する。LZD 耐性の初期は少ない変異が入っているため検出しにくい、48 時間培養や population 解析を行うことで早期に検出することが出来る。また、変異が入ったとしても LZD の使用を控えれば変異のない状態に復帰することも報告されている。

したがって、LZD 耐性菌を増加させないためにも少ない変異が入った初期の段階で検出し、一時期、LZD の使用を避けて別の抗 MRSA 薬を用いる方法が有効と考える。何れにしても LZD 耐性菌の出現背景から、この耐性菌を出現させない方法は少なくとも 2 週間以上連続して使用しなことが必要と思われる。

シンポジウム 2 抗 MRSA 薬をめぐる最近の話題

4. わが国のリネゾリド耐性 MRSA 感染症の現状を考察する —海外報告症例を踏まえて—

昭和大学 医学部 臨床感染症学
吉田耕一郎

1960年メチシリンの臨床使用開始の直後から、既にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA）が欧州で報告されている。現在では院内で分離される黄色ブドウ球菌の半数以上を MRSA が占める施設も少なくない。院内感染症の重要な原因菌の1つとして、臨床現場では MRSA に対する厳重な監視と対策が実施されている。国内では抗 MRSA 薬としてバンコマイシン（VCM）、テイコプラニン（TEIC）、アルベカシン（ABK）、リネゾリド（LZD）の4薬剤を選択可能であるが、欧米では既に VCM 耐性 MRSA の報告もあり、国内においても VCM 低感受性 MRSA が確認されている。また、TEIC や ABK についても同様に国内でも MRSA の耐性化の問題が浮上している。一方、LZD は MRSA や VCM 耐性腸球菌を含むグラム陽性菌感染症治療薬として2000年に米国で承認を受けたオキサゾリジノン系抗菌薬である。わが国では2001年の臨床導入当初、VCM 耐性 *Enterococcus faecium* のみが適応として承認されており、MRSA 感染症の治療には用いることができなかった。MRSA 感染症に適応が承認されたのは2006年であり、その後も院内感染対策、あるいは病院経営の観点から LZD に高い使用制限を設けている施設が多かった。このような背景が関連して、国内の LZD 耐性 MRSA の問題はこれまで臨床現場に大きく浮上しなかったと考えられる。しかし、本薬が肝、腎機能に左右されずに使用可能で、血中濃度測定を必要としないこと、他剤での抗 MRSA 療法が無効でも LZD に変更後、治療成功に導かれる症例も少なからず経験されることなどから、国内でも LZD の有用性は高く評価されるようになり、基礎疾患の重篤な症例や難治性 MRSA 感染症の治療には LZD が頻用されるようになってきている。LZD 耐性 MRSA 感染症の症例報告は海外では散見されるが、現時点で国内では2006年、および2008年に学会での症例報告が行われているのみである。今後、さらに LZD が頻用されるようになれば、LZD 耐性 MRSA が増加してくる可能性が示唆される。今回、私たちは研究会を組織して参加各施設の LZD 耐性 MRSA 株が分離された症例の臨床背景を検討し、LZD 耐性 MRSA 出現の臨床上的リスク因子を抽出して、これまでの海外報告と比較した。その結果、重症 MRSA 感染症や LZD の長期・反復投与などがリスク因子となることが判明した。また、長期間の経過を追えた症例では LZD 使用により感受性株が耐性化し、LZD の中止により再度、感受性株に変化することがわかった。LZD の使用頻度が急速に増加している昨今、報告されていない LZD 耐性 MRSA 感染症、あるいは LZD 耐性 MRSA 保菌者が臨床現場に潜在している可能性が低いとは言えない。今回は検討症例が少ないため、統計学的な検討を実施できていないが、今後はわが国で広く臨床現場の調査を行い LZD 耐性 MRSA 感染症の実態を横断的に把握し、LZD 耐性 MRSA を助長しないための方策を講じる必要があると思われる。

シンポジウム 2 抗 MRSA 薬をめぐる最近の話題

5. MRSA 感染症の治療戦略

大阪大学 医学部 感染制御部
朝野和典

MRSA 感染症の治療に関する考え方には2つの方向がある。ひとつは、耐性菌感染症の可能性があるので、エンピリック治療でカバーすべき原因細菌のひとつとして初期治療薬のなかに抗 MRSA 薬が含まれる場合である。もうひとつは、無菌的な検体からの分離など病原性が明らかな場合や定着と原因細菌との鑑別を厳密に行って治療を決定する場合である。前者では、その後必ず de-escalation が必要となる。しかし、de-escalation を行う場合にも MRSA が原因菌でないという証拠が必要である。院内感染症の場合、特にこれら2つの立場のどちらに立つかは重要である。司法の判断の基本は、MRSA が院内感染を起こしたことよりも、MRSA 感染症に的確にかつ迅速に対応したかが問われる傾向にある。そのような観点からは、入院患者に発生した重症感染症に対しては、抗 MRSA 薬を併用しておくことが求められる。一方、抗菌薬の適正使用の観点からは、抗 MRSA 薬の使用はできるだけ避けることが望ましい。このようなジレンマの中で、それでは適正な MRSA 治療はどのように行うべきか、議論が必要である。まず、MRSA 感染症の可能性について、入院中である、あるいは複数回の入院歴がある場合には、MRSA の存在を疑うべきであろう。その施設の MRSA の分離頻度、部署の MRSA 分離の有無なども考慮するため、入院期間の長さの定義はできないと考える。事前の抗菌薬の投与も危険因子となる。以前に MRSA がすでに分離されている患者では、重症感染症の治療に抗 MRSA 薬を含めることは、合理的であろう。MRSA の分離された院内肺炎患者の予後は、MRSA の分離されなかった患者より有意に悪いことが報告されている。最も重要なことは、感染症が疑われる部位から検体が採取可能な場合は、グラム染色を行い、グラム陽性ブドウ球菌の有無を判断することである。良質の検対中にブドウ球菌が認められない場合には、原因細菌である可能性は低い。ブドウ球菌が存在しかつ貪食像が確認できれば、積極的な治療の対象となる。治療薬の選択には、臓器移行性への配慮が必要である。その点に関しては日本と類似した抗菌薬の使用を行なっている、英国のガイドラインが参考になる。英国のガイドラインでは、バンコマイシン、リネゾリド、テイコプラニンに限らず、リファンピシン、ST 合剤、フシジン酸、ミノマイシンあるいはフルオロキノロンなど、多用な抗菌薬を感染臓器に合わせて選択することが薦められており、参考になる。以上の如く、感染症治療の目的と、感染臓器に応じた抗菌薬選択が MRSA 感染症には求められる。これらについて体系的に総括してみたい。しかしながら、最も重要なことは、院内感染対策による感染予防であることは言うまでもない。

シンポジウム 3

医師・薬剤師連携 —抗菌薬の適正使用と耐性菌抑制—

司会のことば

虎の門病院薬剤部¹，長崎大学附属病院検査部²

林 昌洋¹，柳原克紀²

舩添厚生労働大臣は，2008年1月から「安心と希望の医療確保ビジョン会議」を開催し，わが国の医療の効率性と品質を確保するためのビジョンを6月に取りまとめています。この中で，医師，薬剤師，看護師等の「協働」のキーワードキーとして「スキルミックス」が取り上げられ注目されています。「スキルミックス」の概念は，クリニカルスキルに留まるものではなく，知識・技術・経験を備えた熟練の専門家がチーム医療を形成し，医療の品質を向上させ，患者にやさしい医療提供体制を構築する考え方です。感染制御あるいは感染治療チームにおいても，こうした取り組みへの期待と責任は大きいといわざるを得ません。

同じ6月に，日本化学療法学会は「認定感染症治療薬剤師」制度を公表しました。日本病院薬剤師会が認定している「感染制御」にかかわる専門性ではなく，「処方設計」をはじめとした抗菌化学療法にかかわる専門性を認定し，感染症治療チームへの参加をサーティフィケートするものです。平成21年度に第1回の「認定感染症治療薬剤師」が誕生するスケジュールです。一方，臨床医が薬剤師に期待する連携はどのようなものでしょうか？感染症に対する抗菌化学療法は原因療法であり，抗菌薬選択は極めて重要となります。しかしながら，感染部位，患者の性別・年齢，重症度などが様々であり，専門医であっても最適な抗菌化学療法を実施するのは容易ではありません。小児や腎不全患者への投与量も難しい点となります。抗菌薬に関する多くのことを考慮する際に，薬の専門家である薬剤師の見識は大変有用となります。

今回は，こうした時代の要請と制度の新設を前に，医師と薬剤師の連携を取り上げて，皆さんとともに考える機会にしたいと企画しました。

シンポジウム 3

医師・薬剤師連携 —抗菌薬の適正使用と耐性菌抑制—

1. 抗菌薬の適正使用の推進 —薬剤部と ICT における感染制御 専門薬剤師の役割—

NTT 東日本関東病院 薬剤部

田中昌代

感染症の治療では、個々の患者の状態や検出菌・感染部位を考慮した適正な抗菌薬の選択、抗菌薬の治療効果を最大限に高めるための用法・用量の設定、使用後の安全性や有効性の確認が必要である。抗菌薬の不適正な使用は、各種薬剤耐性菌の出現を助長し、薬剤耐性菌の出現と蔓延は患者において大きなデメリットとなる。特に、病院感染で問題となる MRSA や多剤耐性緑膿菌 (MDRP) は、社会的にも大きな問題となっている。そのような状況の中、薬剤耐性菌の出現の抑制、伝播防止を含めた感染制御に薬剤師も貢献していくことが求められてきた。特に、薬剤師には薬の専門化として、抗菌薬の適正使用への関与が期待されている。日本病院薬剤師会では、これらをふまえ感染症領域に精通した知識と技量を備えた感染症のスペシャリストを育成するために 2005 年より感染制御専門薬剤師の認定を開始している。認定された感染制御専門薬剤師は個々の病院で、その病院のスタイルにあった抗菌薬の適正使用の推進を含めた感染制御に貢献しているが、本講演では、当 NTT 東日本関東病院における感染制御専門薬剤師の実際の取り組みについて述べたい。

1. ICT における取り組み

抗 MRSA 薬の使用届け出を実施、使用患者の全例調査を行なっている。抗 MRSA 薬の使用の妥当性や TDM の実施、使用量、有効性、安全性の評価などを行っている。また、カルバペネム系抗菌薬、第 3 世代セフェム系抗菌薬、第 4 世代セフェム系抗菌薬の長期使用の有無について確認を行い、長期使用患者の抗菌薬使用について医師へ助言を行っている。感染マニュアルの定期的な見直し、ICT ニュース作成、抗菌薬や消毒剤の使用量を調査し全職員へ情報提供を行っている。

2. 薬剤部における取り組み

電子カルテシステムへ TDM 依頼画面を搭載し、TDM の評価内容を電子カルテに入力し、医師や看護師と情報を共有化している。電子カルテと同期する院内情報システムへ TDM 薬剤情報を搭載し、処方オーダー時に TDM 薬剤情報を確認できるようにしている。病棟担当薬剤師と連携し、抗菌薬の使用に関する医療スタッフへの助言を行っている。また、褥瘡対策チーム及び NST の担当薬剤師との情報交換も行っている。さらに、感染委員会の内容の報告や病院にて流行している感染症に関する情報提供を行っている。

3. その他

感染制御認定臨床微生物検査技師 (ICMT) との連携による、感染症関連次期システムの改善などを実施している。

シンポジウム 3

医師・薬剤師連携 —抗菌薬の適正使用と耐性菌抑制—

2. 感染制御の視点から

長崎大学医学部・歯学部附属病院 感染制御教育センター

栗原慎太郎

抗菌薬の適正使用を達成するためには、多くの要因や段階が複合的に影響しており、それぞれについて解決することが望まれる。例えば、感染症を診断するための検査の精度、検査の方法、時期、回数、検査結果の判断、感染症あるいはそのほかの疾患の重症度、患者背景、過去の抗菌薬使用状況、地域の薬剤耐性状況、病院のタイプ、行っている診療内容など例を挙げればきりが無い。我々はすでに、感染症専門医や感染対策医が判断する領域と主治医や感染症以外の専門家が判断する領域とに切り分けて連携して診療を行っているといっても良い。しかし、感染症治療が必要な患者数が増えるほど、あるいは複合要因が増えるほど個人や少人数のチームでは問題が解決できなくなっている。検査の精度など臨床検査技師に依存している領域は存在し、医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師など職種ごとに得意とする領域について相互補完的に作業を行うことが可能であると考えられる。職種の専門性により、適性使用の幅が広がり、全体を統括する部署あるいは人が効率的に運用することができる。抗菌薬使用の判断について個別の要因に分解することは必ずしも簡単なことではないが、分担や統括にとって要因の明確化は必須の作業と考えられる。適正使用の促進方法として多く用いられているものとしては、抗菌薬の処方管理があり、届出制や許可制など判断の最終的な出口のところで管理することで、処方過程に問題がなかったか、偏りが無いかなどの結果から問題点を推定し、改善への糸口を手繰る方法である。ただし、管理は必ずしも容易ではなく、優秀な、また積極的な感染症医あるいは感染対策医が転勤やそのほかの要因で病院を去ると適正使用も失われることになりかねない。比較的移動の少ない職種との連携は長期的な意味でも有効であり、継続的な使用法の管理や専門に根ざした教育体制が確立できる。管理を行う場合には同時に教育についても開始しなければならない。このことは研修指定病院など教育の役割を求められる施設ではさらに重要である。教育は認識へとつながり、さらに新しい知識を習得するための布石となる。管理と教育を共生させるためには、適正使用に関する要因について、職種ごとに適正な判断の基軸となる重要度を付与させなければならない。適正使用の質改善への取り組みが継続的に行われれば、専門的知識に根ざした管理がより可能となる。感染対策や耐性菌抑制には、単独の因子が関与する領域は非常に少なく、常に様々な連携のもとに対策が構築されている。抗菌薬の適正使用が、耐性菌抑制に有効であることを示すためには、他の抑制に働く、あるいは逆に促進的に働くこれらの因子についても考慮する必要がある。また考慮に当たっては専門的な知識がなければならない。抗菌薬の適正使用に際しては特に管理対象となる抗菌薬への専門性を有する薬剤師と医師との連携が重要である。薬物動態や薬力学、作用と副作用などへの理解にとどまらず、多様な対象に対して説明でき、かつ理解を得られる道筋を得ることになる。結果のみからは得られにくい多くの知識の基礎作りが必要であり、また適正使用への新たな対策の立案と実施に主体的な役割を果たすものと考えられる。

3. 抗菌化学療法の個別化・最適化 —薬剤師の提案と医師との協働—

東京女子医科大学病院 薬剤部

木村利美

近年、臨床薬剤師による医療への介入機会が増加し、専門薬剤師の育成が図られている。耐性菌の発現防止には院内感染対策とともに抗菌薬の適正使用が重要であり、抗菌薬の薬物動態・抗菌スペクトル・耐性機序・PK-PD等の薬学の専門知識を兼ね備えた薬剤師による感染症治療への積極的な参画が望まれる。日本化学療法学会は、抗菌化学療法に特化した薬剤師を育成することを目的とし2008年に抗菌化学療法認定薬剤師(Infectious disease chemotherapy pharmacist, IDCP)制度を制定した。抗菌化学療法の個別化・最適化において、薬剤師の視点からどのように専門性が活かされるのか、具体例をあげ医師との協働を考える。

1. 腎機能の評価とPK-PD理論に基づいた投与設計

サンフォード感染症治療ガイドでは、腎障害時の投与量はクレアチニンクリアランス(CrCl)を指標としている。例えば、CrCl>50~90 mL/分のVCM投与量は12時間ごとに1g、GM投与量はCrCl>80 mL/分で5.1mg/kgとなっている。CrClはCockcroft-Gaultの推定式が記載されている。投与直前(Trough)値を一定以上に保つことで効果が期待されるVCMは体重の大きさに関係なくCrClで1日投与量を決定するために、Cockcroft-Gaultの式で推定されたCrClをそのまま利用し投与量を決定する。

注意しなければならないのは、GMがC_{peak}/MICをPK-PDパラメータの指標としているため、体重当たりの投与量として記載されていることである。例えば体重40kgの患者における推定CrClが75 mL/minであった場合、5.1mg/kgよりも一ランク腎機能の悪い投与量を選択するのであろうか？ 当該患者の場合、体格が小さいためCrClが小さくなっているが、標準体表面積で補正すると102 mL/minであり、腎機能は良好という評価になる。GMの半減期は $0.693 \times (\text{体重} \times 0.25) \div \text{CrCl}$ で表され、PKの視点からも明らかなように半減期は正常となり、5.1mg/kgで投与できることが分かる。仮に低用量が選択された場合には十分なピーク値が得られず、AUCも小さくなるために十分な効果が期待できないこととなる。

PK-PDパラメータを考慮したGMの投与方法が記載されているがために、他の抗菌薬と異なる腎機能の評価をしなければならない例である。一見困惑する所であるがPK理論を正しく理解していれば適正な初期投与設計が可能となる。

2. 低アルブミン血症がもたらす抗菌薬の薬物動態変化と投与量

血清アルブミン値が低下すると細胞外液の増加に伴い、細胞外液に分布するGMのC_{peak}値は低下し、蛋白結合率の高いTEICは遊離型濃度分率の上昇によるTrough値の低下を来す可能性がある。この場合、GMのC_{peak}/MICは低下するため1回投与量の増量が推奨される。しかしながらTEICのTrough値の低下については、見かけの血中濃度低下であり、理論的には投与量の増量を必要としない。いずれも血中濃度の低下であるが薬物動態特性によって処方設計の対応は異なってくる。

3. 治療方針の確認と処方設計の提案

腎不全、新生児への投与等、特殊病態下における抗菌薬投与は用法・用量設定が難しく、薬物動態の特性や蛋白結合率、相互作用などの様々な角度から抗菌薬投与を最適化することが必要である。薬物動態論を理解している薬剤師が専門知識を発揮する領域であるが、治療を優先するために、副作用の可能性があっても積極的な治療を必要とする場合もあり、感染症の重篤度、治療方針にあわせたタイムリーな投与設計を行うには、医師との協働が必要である。感染症病態を最も把握できるメディカルスタッフは医師であり、相互に役割分担された専門性の連携を円滑にすることが、感染症の治療を成功に導くこととなる。

シンポジウム 3

医師・薬剤師連携 —抗菌薬の適正使用と耐性菌抑制—

4. 感染症治療において医師が求める連携

愛知医科大学大学院医学研究科 感染制御学

山岸由佳, 三嶋廣繁

目前の患者を感染症から救い、かつこれ以上耐性菌を増やさないためには、今ある抗菌薬を工夫して投与することが重要であり、これに対する医師・薬剤師のもつ役割は大きい。抗菌薬投与に際しては、臨床効果を薬物の体内動態と薬効で評価する PK-PD 理論、各施設や地域における antibiogram の情報、de-escalation を用いた投与、「high-dose, short duration」の考え方、があげられる。

PK-PD 理論は、有効性を高める、副作用を少なくするあるいは防止する、耐性菌の発現を抑制する、費用対効果に優れた投与方法を行うという点がきわめて重要であり、抗菌薬の作用特性である、濃度依存性型、時間依存性型、PAEの有無や、各パラメータを意識した抗菌薬投与が欠かせない。薬剤の副作用を回避し、有効性を増強するという点では、TDMを考慮する必要がある。TDMが必要な抗菌薬にはアミノグリコシド系薬およびグリコペプチド系薬があるが、愛知医科大学病院では、TDMに基づき、防御的治療よりも、攻撃的治療を行っている。具体的には、抗 MRSA 薬では、ABK は、 C_{max} を 9~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、トラフ値を 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満に、VCM は、通常の目標トラフ値を 10~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、重症例では 15~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に、TEIC は、トラフ値を通常 10~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、重症時や感染性心内膜炎、骨髄炎などでは 20~25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を維持するように設定している。いずれも投与開始から 3~4 日目に TDM を施行している。

抗菌薬を開始する時点では、原因菌はある程度感染臓器から推定することが可能であるかもしれないが、微生物の薬剤感受性を知ることはおよそ困難であることがほとんどである。従って、有効的に抗菌薬を投与するためには、予め自施設・地域の臓器別・病態別微生物の検出状況や、検出菌の薬剤感受性 (antibiogram) を知っておくことが、治療戦略に大きな役割を果たす。この antibiogram の情報は定期的に更新することも必要である。今問題となっている多剤耐性緑膿菌 (MDRP) は、日本では、IPM,CPFX,AMK に耐性を示すものと定義されているが、愛知医科大学病院の ICT では、緑膿菌の耐性状況を監視するにあたり、MDRP を規定する 3 薬剤の 1 剤耐性、2 剤耐性の段階から注目し、2 剤耐性の緑膿菌が検出された場合には、MDRP 検出と同等の対策をとることとしている。また、アミノ配糖体系薬の感受性が保たれていることが多いことを勘案し、AMK のみ耐性を示す緑膿菌が検出された場合には感染対策を強化するといった方針をとっている。しかし、緑膿菌は第四世代セフェムが有効である場合も多く、愛知医科大学病院の第四世代セフェムに対する薬剤感受性は、70% であることにも注目し、従来の IPM,CPFX,AMK に加えて、CZOP も耐性監視に用いている。

宿主の状態によっては De-escalation 治療が必要となる。愛知医科大学病院では、抗 MRSA 薬である LZD の位置づけにおいて、絶対的推奨、相対的推奨、日和見的推奨、という 3 段階の推奨基準を独自に提案している。具体的には、絶対的推奨では、臨床効果から「VRE 感染症、重症 MRSA 肺炎、髄膜炎 (グラム陽性球菌)、重症 MRSA 骨感染症、重症 MRSA 縦隔洞炎、TDM 実施下に投与された LZD 以外の抗 MRSA 薬 (VCM,TEIC,ABK) 臨床的無効症例、原因菌 (MRSA) に対する VCM の MIC が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の場合」。また、有害事象からは、「高度腎機能障害例、他の抗 MRSA 薬で有害事象を発現した既往のある患者」を対象としている。De-escalation 治療では、原因菌が判明した時点で、狭域抗菌薬に変更する、投与設計を見直すなどの対応が必要である。

抗菌薬の「高容量、短期間 (High-dose, short duration)」投与は、de-escalation の概念に共通するが、先に述べた、有効性を高め、副作用を軽減する (個人防衛)、耐性菌の発現を抑制する (集団・社会防衛)、費用対効果に優れる (社会防衛) にきわめて有用である。

シンポジウム 4 化学療法学の学際的融合 —新しい抗菌薬標的の探索—

司会のことば

東京医科大学 微生物学講座・感染制御部¹，塩野義製薬 創薬研究所²

松本哲哉¹，山野佳則²

新しい抗菌薬が開発できれば対応できる感染症の領域を広げることができ、加えてより有効性の高い抗菌薬治療が可能となる。そのため新規抗菌薬の開発は、今後の感染症診療に大きな影響を与えることは言うまでもない。しかしながら近年、新規抗菌薬の開発は勢いを潜め、過去の盛んな時期に比べると遠く及ばないのが現状である。そのような状況においても、現在開発中の抗菌薬の中には単にMICが低くなって抗菌力が優れているというだけでなく、体内動態その他の点で今までになかったユニークな特徴を持った製剤が含まれるようになった。そうなる今後の抗菌薬開発に関しては、従来の方法を踏襲するだけでなく新しい概念やアプローチで望むことも重要であると思われる。そこで今回、「新しい抗菌薬標的の探索と学際的融合」と題したシンポジウムが企画され、これまでにない考え方で抗菌薬の開発に関連した研究をなさっておられる先生方にご講演を賜ることとなった。新規の抗菌薬を開発する手法としては、候補物質のスクリーニングが従来から用いられている標準的な方法であるが、現在では標的となる部位を明らかにした上でその部位に作用しうる物質を合成する手法も注目されている。そうなる何をその標的とするかが重要となるが、和地正明先生（東京工業大学大学院生命理工学研究科）には細菌のアクチン様細胞骨格タンパク質を、西野邦彦先生（大阪大学産業科学研究科）には薬剤排出ポンプをそれぞれ創薬のターゲットとして研究されている成果をご発表いただく。さらに薬剤耐性の克服は抗菌薬を開発する上で大きな課題であり、城武昇一先生（横浜市立大学大学院医学研究科薬物療法学）には多剤耐性機構を超越した高分子抗菌構造体の作製についてご発表いただく。さらに菌以外が産生する抗菌性物質についても注目が集まっている。そこで山川 稔先生（農業生物資源研究所）には、昆虫が出す抗菌性タンパク質を改変し新規抗菌薬の開発に取り組んでおられる成果についてご説明いただく。抗菌薬を開発する上で、適切な評価法を用いることは不可欠である。従来、抗菌薬の実験的評価にはマウスなどの小動物が主に用いられてきたが、関水和久先生（東京大学大学院薬学系研究科）はカイコを用いた抗菌薬の評価系を検討されており、その成果を解説していただく予定である。また、有本博一先生（東北大学大学院生命科学研究科）には、新しい概念による天然物化学的アプローチ、即ち、生物活性天然有機化合物を適切なリンカー、scaffoldに複数結合した「集積化天然物」を合成することによる薬剤耐性克服について、産学協同研究の実例を交えながら、その成果を解説していただく予定である。今回、各領域でユニークな視点を持って抗菌薬開発に関わる研究に携わっておられる先生方を迎え、各自のご研究の成果をご発表いただく機会を得ることができた。本シンポジウムが今後、抗菌薬の開発に関して新たなアイデアを盛り込むひとつのきっかけとなれば幸いである。

シンポジウム 4 化学療法学の学際的融合 —新しい抗菌薬標的の探索—

1. 抗菌薬の新規標的としての細菌のアクチン様細胞骨格タンパク質

東京工業大学大学院 生命理工学研究科 生物プロセス専攻
和地正明

細菌感染症の化学療法において薬剤耐性菌の出現が大きな問題となっている。薬剤耐性菌の蔓延に対抗するための方策として、第一に既存の抗生物質をいかに有効に使うか、第二に薬剤耐性機構の阻害剤の開発、第三に新規標的の探索があげられるであろう。細胞分裂タンパク質 FtsZ が細菌のチューブリン様細胞骨格タンパク質であることが報告されると、多くの研究者が FtsZ 阻害剤の探索を始めた。細胞分裂を止めてしまうのであるから素人にも分かりやすい戦略である。我々は、細菌の染色体分配を阻害する薬剤のスクリーニング系により、細菌のアクチン様細胞骨格タンパク質 MreB の特異的阻害剤 A22(S-3, 4-ジクロロベンジルイソチオウレア)を見いだした。

既存の抗菌薬を眺めてみると、ほとんどすべてが生合成過程を標的としたものである。抗生物質市場における販売高上位を見ても、 β -ラクタム系(ペプチドグリカン合成阻害)2種、マクロライド系(タンパク質合成阻害)2種、フルオロキノロン系(DNA合成阻害)2種と、いずれも生合成反応を阻害する薬剤である。その意味で、アクチン様細胞骨格タンパク質の阻害剤 A22 の発見は、細菌の細胞骨格が抗菌薬の標的となる可能性を示した最初の例といえる。

では、MreB は抗菌薬の標的としてどれほど期待できるのであろうか？ *mreB* 遺伝子は必須遺伝子と考えられていたが、貧栄養培地のような増殖速度が遅い条件では欠失可能であることが判明した。また富栄養条件でもかなりの高頻度でサブレッサー変異株が出現し増殖が可能になる。同様に、A22 は細胞密度が濃い時や貧栄養培地中では増殖を十分に抑制することができない。おそらく細菌は、容易に MreB の欠損をバイパスして生存する仕組みを持っていると思われる。このような理由から、MreB を阻害することにより殺菌効果を期待することはあまりできないと思われる。しかしながら、最近になってアクチン様タンパク質が様々な細胞機能に関与している例が報告されてきている。第一に挙げられるのは、タンパク質や細胞内小器官の細胞内輸送や配置におけるアクチン様タンパク質の関与である。病原性という観点では、赤痢菌の細胞極に発現する病原性タンパク質 IcsA (VirG) の細胞極への移動に MreB タンパク質が関与する可能性が示唆されている。もし、IcsA のような病原性タンパク質の細胞内局在を阻害することにより、病原性の発現そのものを抑制できるとするならば、アクチン様タンパク質は抗菌剤の有望な標的となるであろう。そこで赤痢菌に対する A22 の効果を調べたところ、A22 は赤痢菌の増殖を阻害しない濃度でエフェクターの分泌を阻害し、標的細胞への侵入を顕著に抑制した。このことは、細菌の増殖を阻害しなくても病原性を抑制できる可能性を示している。

そこで、我々は A22 を研究ツールとしてだけでなく、細菌の細胞骨格タンパク質阻害剤として有効な抗菌薬を開発するためのリード化合物となることを期待している。これまでの構造活性相関研究から、必須骨格が S-ベンジルイソチオウレア骨格であることを明らかにしている。また、塩素や臭素によるベンゼン環の修飾が抗菌力の飛躍的な上昇に寄与することを見出した。現在までに、ベンゼン環上の 2 位および 4 位を塩素修飾した化合物が大腸菌およびサルモネラ菌に対してもっとも強い抗菌力を示すことが分かった(A22 の 2 倍)。ただ、残念なことに MreB タンパク質を持っているにも関わらずグラム陽性細菌である枯草菌に対しては有効な化合物が見つかっていない。また、多くの薬剤に耐性を示すシュードモナス属細菌に対してもほとんど抗菌活性を示さない。今後は広い抗菌スペクトルを示す阻害剤の開発が重要となってくるであろうが、そのためにはタンパク質の構造情報をもとにした薬剤設計などが有効であろう。

2. 新たな創薬ターゲットとしての薬剤排出ポンプ

大阪大学 産業科学研究所 感染制御学研究分野¹, 科学技術振興機構 さきがけ²西野邦彦^{1,2}

薬剤排出ポンプは構造的に関連性のない多くの抗菌薬を認識し、能動的に排出することにより細菌を多剤耐性化させる。薬剤耐性化における排出ポンプの役割を明らかにするため、細菌が持つ薬剤排出ポンプおよびその発現制御ネットワークをゲノムワイドに解析した結果、これまでに、大腸菌やサルモネラが保持している数多くの薬剤排出ポンプ遺伝子を同定した。また、薬剤排出ポンプは環境感知応答システムである二成分情報伝達系により発現制御されており、様々な環境刺激により排出ポンプ発現が誘導されることが分かった。

研究過程において、薬剤排出ポンプは薬剤耐性だけではなく、病原性発現に関与していることを明らかにした。サルモネラには薬剤耐性化に関与する9つの排出ポンプが存在する。排出ポンプ欠損株は野生株に比べて、マウス致死能が著しく低下している。しかし、これら薬剤排出ポンプがどのようにして病原性発現に関与しているのかは明らかでなかった。薬剤排出ポンプは病原性発現に関与する何らかの生理機能を担っていると考えられる。宿主環境下におけるポンプ欠損株の種々のフェノタイプを調べた結果、血清中でのサルモネラ増殖にポンプが必要であることが分かった。ポンプ欠損株は、補体や抗菌ペプチドに感受性を示す。マクロファージを用いた実験より、ポンプ欠損株は野生株よりも高いTNF- α 産生誘導能を示した。これらの事実から、薬剤排出ポンプは宿主免疫回避にも必要な因子であることが示唆される。薬剤排出ポンプの生理機能について調べたところ、排出ポンプはLPSの糖鎖修飾に関与しているという新たな役割を発見した。野生株に比べて、ポンプ欠損株ではLPSの糖鎖が短くなっており、このために様々な膜傷害性物質に感受性を示す。同様に、サルモネラ野生株よりポンプ欠損株のlipidAに対して、TLR4によるアクセス性も上昇していると考えられる。また、排出ポンプはサルモネラの細胞付着性や細胞内増殖にも関与していることを見出した。

さらに、薬剤排出ポンプ阻害剤の効果について検証した。阻害剤はサルモネラ薬剤耐性化を抑制するだけでなく、病原性を軽減させることが分かった。薬剤排出ポンプが薬剤耐性および病原性に関与する点から考えて、阻害剤は薬剤耐性化と病原性を軽減させることのできる新しい感染症治療法開発に役立つものと期待される。

3. 抗生物質耐性機構を超越した多剤耐性グラム (+) 菌に対する抗菌ナノ構造体の研究

横浜市立大学大学院医学研究科 薬物療法学
城武昇一

【目的】抗生物質耐性菌の出現が感染症治療を難しくし、特に MRSA や VRE・VRSA に対する治療法の研究は急務で重要な課題である。耐性菌は各抗生物質に対する耐性機構を一つ一つ身につけ、多くの抗菌薬に同時耐性であることが問題解決をより困難にしている。我々は、ナノテクノロジーを用いて抗菌薬耐性機構の克服を研究し、多剤耐性 MRSA および VRE をも凌駕する抗菌ナノ粒子の作成に成功した。【方法】外科領域において創傷縫合に使われている N-ブチル-1-2-シアノアクリレート (n-BCA) を、糖類やポリソルベートを重合反応の開始・安定化剤として用い、抗生物質を全く使わない酸性溶液中の条件下で、各種のナノ粒子を作製した。得られた粒子の物理化学的特性と抗菌活性との関連を基に、スクリーニング技法を用いて抗菌構造体の作製試行を重ねた。ナノ粒子の物理化学的特性は、レーザー散乱光解析及び Zeta 電位測定によって、外形および粒子径は走査型電子顕微鏡により観察した。粒子の細胞毒性は MTT-Assay および日本薬局方・亜急性毒性試験によって検討した。抗菌活性は、微量液体希釈法と寒天平板法を用いて MIC と MBC を求めると共に、細胞壁合成抑制について 14 炭素標識ブドウ糖の菌細胞壁への取り込み阻害から検討し、ナノ粒子による菌体の経時形態変化を走査型・透過型電子顕微鏡により直接実証した。ナノ粒子の抗菌活性は、MIC、菌の細胞壁合成阻害、菌体の経時形態変化についてそれぞれ、ペニシリン (ABPC) やバンコマイシン (VCM) 単独と比較検討した。試験対象菌は MRSA, MSSA, VRE, VSE, Ecoli, 緑濃菌等、臨床上その耐性や治療が重要となる菌株を選んだ。抗菌活性の最も強いナノ粒子を用いて、VRE 感染モデルマウスを作成して、治療実験を行った。【結果と考察】合成条件の詳細化により、粒子径や表層電位の異なるナノ粒子を任意に作製できた。作製したナノ粒子の抗菌活性はグラム陽性菌に対して強く、グラム陰性菌に対しては極めて弱い。ナノ粒子の抗菌活は、VRE に対し VCM 単独モル濃度比で約 100 倍強く、MRSA に対し ABPC 単独に比し約 60 倍強かった。MRSA や VRE に対する抗菌活性はそれぞれ感受性菌に対する効力と同程度であった。電子顕微鏡を用いた形態学的経時観察では、ナノ粒子と菌との接合の後に細胞壁の弱体化が生じ、次いでその細胞壁が破断して溶菌する事が証明され、抗生物質耐性機構とは全く異なる新たな抗菌作用機序が考えられる。VRE 感染マウスへのナノ粒子経口投与によって、投与 3 日後の糞便中 VRE は消滅した、一方毒性は観られなかった。本ナノ粒子は MRSA や VRE 等の抗生物質耐性菌の克服に限らず、安全性の極めて高い除菌殺菌法を含めた新しい感染症の治療法への応用が期待される。

4. 昆虫ディフェンシンを改変した合成ペプチドの病原細菌に対する作用機構と治癒効果

農業生物資源研究所 生体防御研究ユニット

山川 稔

近年抗生物質の過剰使用による薬剤耐性病原細菌の増加が深刻な社会問題を引き起こしており、未だ有効な対抗手段が見つからず暗中模索の状態が続いている。このような医薬分野における問題解決策の一つとして、昆虫の自然免疫の中で重要な役割を果たしている抗微生物ペプチドの利用を目指した研究が行われている。我々はカプトムシやタイワンカプトムシ由来の43個のアミノ酸から成る抗微生物ペプチド、ディフェンシンに着目し改変を行った。その結果、わずか9個のアミノ酸から成るペプチドA, B, C, Dと名付けた4種類のペプチドが合成された。これらのペプチドは親ペプチドがグラム陽性細菌にのみ活性を示すのに対し、グラム陽性及び陰性細菌のいずれにも幅広く作用できることが明らかとなった。さらにメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)や緑膿菌のような薬剤耐性病原細菌の臨床分離株にも効果のあることが明らかとなった。これらの改変ペプチドは水溶液の中ではランダムコイル構造をとるが、そこに細菌の細胞膜のような脂質膜が存在するとアルファヘリックス構造に変化することが分かった。さらに膜表面がマイナス荷電を帯びている場合には改変ペプチドの塩基性アミノ酸のもつプラス電荷が静電的に引き寄せられ膜表面にある程度蓄積されるとアルファヘリックスから逆並行ベータ鎖構造に変化し膜破壊を引き起こすことが明らかとなった。4種の改変ペプチドは脊椎動物の赤血球、マクロファージ、繊維芽細胞には作用できず、さらにマウスを用いたin vivo実験から肝臓や腎臓等の機能にも影響を及ぼさないことが確かめられた。病原性大腸菌やMRSAを感染させたマウスを用いた生存率試験と病理学的調査から改変ペプチドに治癒効果があることが確認された。一方、これらの改変ペプチドは腹腔内投与では効果があるものの、静脈投与では効果がないことが明らかとなった。これは改変ペプチドが血液中の分解酵素で容易に分解されるが原因だと思われる。そのため、D型アミノ酸を用いた4種類の改変ペプチドを合成しその結果を調べてみた。その結果、D型ペプチドA, B, C, Dは静脈投与でもMRSAに対し治癒効果があることが分かった。D型の改変ペプチドと臨床で用いられる抗生物質との併用効果をMRSAと緑膿菌を用いて調べてみたところ、組み合わせにより強い相乗効果がみられた。さらに、改変ペプチドを長い期間連続して使用した場合MRSAや緑膿菌が耐性を獲得するのかどうかを調べてみた。改変ペプチドをMRSAの場合200世代、緑膿菌の場合は1000世代ペプチド存在下で連続培養してもこれらの病原細菌は耐性を獲得できなかった。また既存の抗生物質と併用した場合に、改変ペプチドのみならず抗生物質にも耐性を示さなくなることが分かった。改変ペプチドの抗原性について調べてみた。抗原力価の高いKLHとの融合タンパクとした場合でもほとんど抗原性を示さないが明らかとなった。以上の結果は、昆虫ディフェンシンを改変したペプチドは副作用が少なく薬剤耐性病原細菌を効率的に殺すことを示しており、新しいペプチド性抗生物質として今後の有望な素材の一つであることを示唆している。

シンポジウム 4 化学療法学の学際的融合 —新しい抗菌薬標的の探索—

5. カイコを用いた抗菌薬評価系の構築

東京大学 大学院 薬学系研究科

関水 和久

私は、カイコが抗菌薬の治療効果を評価するための実験動物として有用性を提案したい。他の無脊椎動物にないカイコの利点は、飼育法の簡便さと、手で扱うのに適当な大きさにある。正確な量のサンプル液をカイコの血液内あるいは消化管内に注射することが可能である。前者はヒトでの静脈注射、後者は経口投与に相当する。黄色ブドウ球菌、緑膿菌、病原性真菌などの、ヒトに対する病原性微生物をカイコの血液に注射すると、ほとんど例外なく、数日以内にカイコは死亡する。それに対して、病原性がない、大腸菌の実験室株やパン酵母はカイコを感染死させない。したがって、カイコを用いて、微生物の病原性を評価することが可能である。私たちは、黄色ブドウ球菌の機能未知遺伝子を破壊した株を作出し、*cvfA*, *cvfB*, *cvfC*, *cvfD* と私たちが命名した黄色ブドウ球菌の病原性に必要な遺伝子群を発見した。病原性細菌や真菌によるカイコの感染死に対して、抗生物質が治療効果を示す。カイコの治療に必要な抗生物質の動物体重あたりの量は、ほ乳動物での結果とよく一致している。抗生物質の治療効果の有無はその抗生物質の動物体内における動態により決定される。私たちは、抗生物質の腸管吸収性、分布、代謝、並びに排泄を研究し、カイコとほ乳動物の間の共通性を見いだしている。さらに私たちは、実際に、土壤に生息する細菌やカビ等の、抗生物質を生産する微生物を検索し、カイコの感染モデルにおける治療効果の評価をおこなっている。その結果、数種類のカイコの系で治療効果を有する抗生物質の精製並びに構造決定に成功している。カイコの感染モデルで治療効果を示した抗生物質はいずれもマウスの感染モデルにおいても治療効果を示した。以上の結果は、カイコの感染モデルが抗菌薬の評価系として優れていることを示唆している。

6. 産学協同による新規抗菌薬の探索

東北大学大学院生命科学研究所

有本博一

自然界からの新規抗生物質の発見、構造決定は、私たち有機化学者が得意とする仕事であった。しかし、昨今では新規化合物の発見自体が顕著に減少している。抗菌剤開発と耐性菌出現は、しばしば「いたちごっこ」と揶揄されたが、今後は、その継続にさえ困難をきたす危惧がある。

「古株」の抗生物質であるバンコマイシンに対しては、他の抗生物質達と異なり、30年の長期間、耐性菌が出現しなかった。現在では、MRSA等を治療する「最後の切り札」と位置付けられている。そのバンコマイシンにも、VRE（バンコマイシン耐性腸球菌：1986-）、VRSA（同 耐性黄色ブドウ球菌：米国2002年-、イラン2008年-）の拡大が報告され、「切り札」の将来が不安になってきた。

一方、巨大製薬企業が、抗菌剤開発にかけける研究資源は、年々低下していると言われている。アカデミアの突飛な研究も、新規抗菌剤の開発にとって相対的には重要性を増している。

12年前のある日、私はバンコマイシン分子を重合すれば、耐性菌に効力を示すのでは、という根拠のない着想を得た。意思決定プロセスが身軽なアカデミアの特徴を生かして、早速研究をスタートした。炭素の「紐」にバンコマイシンを結合した「すだれ型」バンコマイシンは、幸いVREに対して *in vitro* で抗菌活性を示した。なぜ効くのか？、この理由は依然として解明されていない。しかし、この小さなビギナーズラックを契機に、当研究室では「ユニークな」バンコマイシン誘導体の化学合成を続けている。

最近ではバンコマイシン2分子を環状に固定化した「ネックレス型」などもある。VREに対する効果は、「すだれ型」よりも格段に優れている。

私たちの研究の動機は、「すだれ」、や「ネックレス」など分子の工芸を愛でる喜びだけではない。オリジナリティーの高い化合物は分子プローブ（道具）としても有効で、耐性菌克服に繋がる弱点（薬剤の新規作用点）の探索に使う事ができる。同じバンコマイシンの誘導体であっても、教科書にある作用とは別の機能を持たせる事もできる。新しい作用点をもとに、迅速なアッセイ系を組み、企業に提供して本格的な薬剤開発を加速させる事を夢見ている。

本講演では、私たちが作り出したバンコマイシン誘導体を紹介し、産学協同を通じた、作用機序解明に向けた取り組みについても言及する。

参考文献

- 1) 有本博一「バンコマイシン耐性菌克服を目指した化学合成：生物活性物質の合成とマルチバレント化に関する研究」有機合成化学協会誌, 61 (8), 752-759 (2003)
- 2) 有本博一ら Glycopeptide antibiotic monomer derivatives (WO 2006/057303)
- 3) 有本博一ら Glycopeptide antibiotic dimer derivatives (WO 2006/057288)
- 4) J.Lu, O. Yoshida, S. Hayashi, H. Arimoto, *Chem. Commun.*, 2007, 251-253.

シンポジウム 5

Legionnaires' Disease, A Status Report 30 Years After Its Recognition

司会のことば

大阪大学 微生物病研究所¹, 東邦大学 医学部 微生物・感染症学講座²

中浜 力¹, 館田一博²

レジオネラ症は、1976年米国フィラデルフィアの在郷軍人会に集団肺炎として発生し、はじめて認知された感染症である。その翌年、特殊培地を用いることにより新しい細胞内寄生性グラム陰性桿菌が培養され、また、詳細な疫学調査から会場となったホテルの冷却塔が感染源であることが推定された。在郷軍人の集会に一致してみられた原因不明の感染症が、“在郷軍人病”，すなわちレジオネラ症と呼ばれるようになったゆえんである。本邦では、1981年に当時長崎大学の第二内科に所属されていた齋藤 厚先生が我が国で第1例目のレジオネラ肺炎症例を報告している。その後の報告数は、欧米に比べてかなり少ない状況が続いていたが、2003年の尿中抗原検査法の保険適応のころから次第に増加し、現在では年間600人以上のレジオネラ肺炎患者が報告されている状況である。

レジオネラの歴史的発見から30年が経過し、その疫学、臨床、発症病態に関して新しい知見・情報が集積している。疫学に関しては、冷却塔以外にも噴水、循環式浴槽や温泉など人工的な設備・施設が感染源となることが報告されているが、まだまだ感染源不明の症例が多く残されていることに注意しなければならない。2002年には、宮崎県で感染者総数295人(確定診断例:46例)、うち死者7人という本邦で最大の集団感染事例が発生したことは記憶に新しい。その後、本邦においては大きな集団感染は報告されていないが、欧米においては患者数100例以上の大規模感染例だけでもイギリス(2002年)、カナダ(2005年)、スペイン(2006年)、ロシア(2007年)と毎年のように報告されている。また、本症の治療に関しては、幸いにもレジオネラにおける耐性菌は報告されていないが、依然として高い死亡率を示していることは御承知の通りである。重症例における注射用キノロン剤(本邦ではシプロフロキサシンとパズフロキサシン)の有効性に加えて、欧米ではアジスロマイシンやクラリスロマイシンなどの注射用マクロライド剤の効果が多く報告されている。肺炎患者を診た場合の抗菌薬の選択、レジオネラ肺炎患者に対する併用療法あるいは補助療法などまだまだ検討しなければならない項目が多数残されている。また、レジオネラ肺炎の重症化メカニズムに関しても、宿主側の感受性要因に加え、本菌の細胞内増殖性、細胞・組織傷害性など新しい知見が次々に報告されている。

本シンポジウムでは、レジオネラの臨床的専門家であらっしゃる Edelman 教授と、本菌の病原性・細胞内寄生性を専門とする Swanson 教授にご講演いただく。Edelman 教授は、レジオネラの疫学、検査から臨床の特徴、治療まで世界のオピニオンリーダーの一人である。本発表においては、レジオネラ症の歴史から臨床における最近のトピックスまでお話いただけることを楽しみにしている。また Swanson 教授は、レジオネラ症の発症病態に関して、本菌の保有する鞭毛がレジオネラの細胞内増殖性において極めて重要な役割を有していることを世界に先駆けて報告した研究者である(J Exp Med 203: 1093, 2006)。その後の展開としてどのような知見が得られているのか、基礎的研究の臨床応用の可能性に関してもお伺いできればと考えている。また、本シンポジウムでは、ご発表内容の理解を高めることと有機的なディスカッションの促進を目的に、お二人の先生方のご講演の前に、Edelman 先生、Swanson 先生の研究の概略および本邦におけるレジオネラ症の現状について館田先生よりお話しいただく予定である。レジオネラ感染症をテーマに、臨床と基礎、欧米と日本という対比を含めて、臨床現場における問題点・疑問点から発症病態の分子メカニズムまでご参加の先生方と議論できればと考えている。

シンポジウム 5

Legionnaires' Disease, A Status Report 30 Years After Its Recognition

1. Legionella Diseases: Japanese Perspective

東邦大学 医学部 微生物・感染症学講座

舘田一博

本シンポジウムでは、レジオネラに関する世界的な研究者である Edelstein 教授と Swanson 教授にご講演いただきます。それぞれ臨床的、基礎的な立場からレジオネラ症における最近の話題・動向・トピックスについてお話を伺う予定です。欧米におけるレジオネラ症の疫学は？ 本症に対する抗菌薬療法・併用療法、あるいは補助療法の変化は？ 診断法における最近の展開は？ 発症病態、重症化機序に関する新しい知見は？ レジオネラの細胞内増殖性のメカニズムは？ 基礎的知見の臨床への応用の可能性は？ 私の発表の目的は、お二人の先生方のご発表の前に、レジオネラ感染症をめぐる問題点、特に日本の先生方が日頃お感じになっていると思われる問題点を整理して示すことです。演者の先生方とご参加の先生方の問題意識の共有をはかり、講演後の議論の活性化を目的として発表させていただきます。また、これまでに論文発表されているお二人の先生方の研究の足跡についてもご紹介し、ご参加の先生方の理解を助ける情報を提供できればと考えています。どうぞ、レジオネラ感染症に関する疑問・質問を演者の先生方に遠慮なく投げかけていただければ幸いです。

シンポジウム 5

Legionnaires'Disease, A Status Report 30 Years After Its Recognition

2. Legionnaires'Disease –its History and Clinical Findings

University of Pennsylvania Medical School, Philadelphia, Pennsylvania, USA

Edelstein, Paul

Legionnaires'disease was recognized to be a new form of epidemic pneumonia in Philadelphia in 1976. At the time the disease was thought to be a near fatal illness that was unresponsive to antibiotics. Many speculated that the disease was due to toxins that were introduced either accidentally or as an act of terrorism. The widespread panic associated with the epidemic led to closure of a luxury hotel, U.S. senate investigations and widespread media criticism of scientists and public health officials. Once the cause of the epidemic was determined it was discovered that the causative *Legionella* bacterium had been isolated 33 years before and that the first known epidemic of the disease had occurred 19 years before. In addition, a 1968 publication showed that tetracycline was effective against the bacterium. Since 1976 multiple epidemics of Legionnaires'disease have occurred and the infection is now recognized as a mainly non-epidemic disease associated with exposure to *Legionella*-contaminated environmental sources.

Legionnaires'disease presents as a typical consolidating pneumonia and can not be accurately distinguished at presentation from other causes of consolidating pneumonia by clinical or roentgenographic findings, or by non-specific laboratory tests. The clinical spectrum of severity varies from mild pneumonia not requiring hospitalization or antibiotic treatment to life-threatening pneumonia with sepsis syndrome. In rare cases the infection is exclusively extra-thoracic, or is disseminated from the lung. Promptly recognized and treated, the disease is easily curable in the majority of patients.

3. *Legionella pneumophila* virulence as a response to starvation

University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan, USA

Swanson, Michele

Legionella pneumophila is commonly found in fresh water supplies, both natural and man-made. When ingested by free-living amoebae or protozoa, the virulent bacteria avoid digestion and grow inside the host cells. After a period of replication, motile bacteria escape from the host cell, and the cycle is repeated. When humans inhale water that contains *L. pneumophila*, the bacteria can also survive and replicate within lung macrophages. Using genetic, molecular, and microscopic approaches, our laboratory has learned that *L. pneumophila* can alternate between two distinct cell types. A resilient, infectious, motile form is equipped for transmission from one host cell to another, whereas a sensitive, non-motile cell type grows in vacuoles of amoebae and macrophages. Furthermore, the *L. pneumophila* life cycle is controlled by metabolic cues. When nutrients are plentiful within the host cell, transmissible bacteria switch to the replicative form and grow to large numbers. Conversely, when amino acids and fatty acids become scarce in the host cell, *L. pneumophila* stops replicating and expresses its panel of virulence traits to promote transmission. The implications of the *L. pneumophila* life cycle on clinical treatment will be discussed.

シンポジウム 6

薬剤耐性講座 —メカニズムの基本から新知見まで—

司会のことば

産業医科大学 泌尿器科学¹, 京都薬科大学 微生物・感染制御学分野²
松本哲朗¹, 後藤直正²

細菌感染症の治療には、多種多様な抗菌薬の臨床使用が可能になるとともに、これらの抗菌薬に対する耐性菌の出現が問題となっている。耐性菌出現の問題を意識せず、治療薬の選択は困難である。本講座では、抗菌薬耐性を専門としない研究者や臨床医にも理解できる耐性メカニズムを解説し、臨床現場での耐性菌感染症治療を円滑に行うための情報を提供する。そのために、まず(1)抗菌薬耐性メカニズムの全体像を概説し、それをもとにした各論として、(2)β-ラクタマーゼのみならず、アミノグリコシド修飾酵素も含めた抗菌薬不活化酵素、(3)広くグラム陽性・陰性菌のものを対象としたエフラックス耐性、(4)キノロン薬の作用標的であるDNA gyrase/Topo IVやβ-ラクタム薬の作用標的のPBPsなどの作用点の変異、そして、(5)抗菌薬の作用点を保護によるバンコマイシンなどのグリコペプチド耐性を解説する。これらの確立された耐性メカニズムに加えて、最近の知見についても解説し、臨床現場での抗菌薬選択の一助となることを期待している。

1. 抗菌薬耐性メカニズムの概観

産業医科大学 泌尿器科学

松本哲朗

抗菌薬に対する耐性菌は、抗菌薬の使用とともに増加する。耐性菌の抑制には抗菌薬の適正使用が必要であり、不適切な抗菌薬の使用により、耐性菌の選択・誘導が起こり、耐性菌の増加に繋がっている。細菌の耐性化には、いくつものメカニズムが知られ、薬剤によって特徴的である。現在、問題となっている耐性菌は、多数存在し、抗菌薬耐性にはβ-ラクタマーゼやアミノ配糖体修飾酵素などの抗菌薬の分解ないし修飾酵素を産生することによる耐性やキノロン系、テトラサイクリン系、マクロライド系などの薬剤のターゲットである DNA gyrase, Topoisomerase IV やリボゾームなどの遺伝子の変異、β-ラクタム系薬剤のターゲットであるペニシリン結合蛋白(PBP) 遺伝子の変異、MRSA における *mecA* などの新しい耐性遺伝子の獲得、VRE における細胞壁合成のペントペプチドの変異などの抗菌薬ターゲットの変異による耐性の獲得、さらにはグラム陰性菌での抗菌薬が菌体内へ透過する外膜の変化や抗菌薬排出ポンプの活性化などによる菌体内での抗菌薬濃度の低下による耐性などが知られている。このような耐性菌の中で、我が国で病院感染の原因となり、問題となっている耐性菌は、MRSA (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), VRE (Vancomycin-resistant *Enterococci*), PRSP (Penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*), キノロン耐性菌, ESBL (Extended spectrum β-lactamase) 産生菌, Metallo-β-lactamase 産生菌, 多剤耐性緑膿菌などである。このような抗菌薬耐性菌の耐性メカニズムを概説し、現状を考えてみたい。

シンポジウム 6

薬剤耐性講座 —メカニズムの基本から新知見まで—

2. 不活化酵素

東邦大学 医学部 微生物・感染症学講座¹, 機能水研究振興財団²

石井良和¹, 堀田国元²

抗生物質産生菌は、自らが産生する抗菌物質によって他菌種を攻撃しながら、自らが死に至らぬよう、巧みな手段で自身を守っている。その一つとして抗菌薬不活化酵素が存在し、アミノ配糖体系薬やクロラムフェニコールなどを修飾する酵素やβラクタム系薬の加水分解に関与する酵素がよく知られている。一方、キノロン系薬などの耐性はDNA複製に必須なDNAジャイレースなどの生存に重要な因子をコードする遺伝子上の突然変異によって獲得される。すなわち、キノロン系薬耐性は、自らを危険に晒しながらその耐性を獲得するという、極めてリスクな方法で獲得される。したがって、抗菌薬不活化酵素は、細菌がリスクを冒すことなく当該抗菌薬に対して高度耐性を獲得するための、細菌にとって最善の手段であると考えられる。βラクタム系薬の加水分解に関与する酵素であるβラクタマーゼは、現在までに700種類以上が報告されている。βラクタマーゼは、βラクタム系薬に共通のβラクタム環のペプチド結合を開裂させる、加水分解する酵素である。βラクタム環のペプチド結合は、βラクタム系薬の標的酵素であるペニシリン結合タンパク質と結合するために不可欠であり、このペプチド結合が切断されるとβラクタム系薬はその抗菌力を失う。临床上重要である加水分解酵素としてβラクタマーゼを取り上げ、今後問題となるであろうβラクタマーゼについて解説する。アミノ配糖体系薬耐性に関与するアミノ配糖体系薬修飾酵素は、修飾反応とその部位によって分類される。多種多様なアミノ配糖体系薬修飾酵素が報告されているが、リン酸基転移酵素、アセチル基転移酵素およびアデニリル基転移酵素の3グループに大別される。これらに加えて、アセチル基とリン酸基の転移反応を行う二機能酵素がMRSAにおいて知られている。上記3グループの修飾酵素は、修飾する部位によってさらに細分化される。すなわち、修飾酵素はかなり厳密な基質特異性を有しており、複数のアミノ配糖体系薬に対する薬剤耐性パターンから、保有する酵素の種類を類推可能な場合がある。MRSAでは、耐性パターンと修飾酵素遺伝子プロファイルの間に厳密な相関関係がある。今回は、ゲンタミシンやアミカシン、アルベカシンなど臨床で使用されるアミノ配糖体系薬耐性にかかわる修飾酵素について解説する。

3. エフラックスと透過障害による耐性

京都薬科大学 薬学部 微生物・感染制御学分野

後藤直正

臨床重要なほとんどの抗菌薬の作用点は細菌細胞内にある。感染部位に分布した抗菌薬は細菌細胞膜を透過し、細胞内に蓄積され、細菌の増殖に必須の機構を阻害することによって、その増殖を抑制する。当然、作用点の変異や抗菌薬の分解・修飾は抗菌薬耐性をもたらすが、抗菌薬の細胞内蓄積を抑制するメカニズムも抗菌薬耐性の原因となる。本演題では抗菌薬の細胞内蓄積を抑制するメカニズムについて解説する。風呂の準備のとき、注ぐ湯量が多ければ早く湯は貯まるが、排水栓がしっかりと閉められていなかったときには湯はなかなか貯まらない。一方、排水栓がしっかりと閉められているにもかかわらず、注ぐ勢いが弱ければ同じ結果を招く。抗菌薬の細胞内蓄積は、(1) (湯を注ぐ勢いに相当する) 細胞内への抗菌薬透過と (2) (排水栓の閉め具合に相当する) 細胞内に透過した抗菌薬の排出という表裏一体した2つのメカニズムの差し引きによって起こる。抗菌薬の細胞内透過は、(1) ポーリン孔を介した親水性経路 (hydrophilic pathway), (2) 疎水性経路 (hydrophobic pathway) および (3) 自己促進経路 (self-promoted pathway) を介して起こることが明らかにされてきた。これらの経路の障害による抗菌薬耐性が問題となるのは、グラム陽性菌よりもグラム陰性菌の場合であり、とくに緑膿菌の OprD タンパク質の減少はカルバペネム耐性の原因となる。自己促進経路の障害はアミノグリコシド薬耐性の原因となることが実験室株を使った研究結果として報告されているが、臨床分離株での検証は困難である。抗菌薬の排出による耐性化については多くの研究が蓄積されてきた。細胞内代謝産物や細胞内に透過した化合物を細胞外にエネルギー依存的に輸送するシステムが、細菌のみならず生物に広く分布している。このうち、細菌細胞内の抗菌薬蓄積を減少させるものを“抗菌薬 (薬剤) 排出ポンプ (システム)”と呼ばれている。細菌の排出システムは、作動に必要なエネルギー源、アミノ酸配列の類似性や分子の大きさ・構造から、少なくとも5種類のファミリーに分類されている。この排出ポンプによる抗菌薬耐性は、(構造的に類似性のない多種の抗菌薬耐性が引き起こすが、耐性度 (MIC の上昇) は高くはないことが特徴である。したがって、もともと抗菌薬感受性の高い菌種では重要な耐性メカニズムではないが、これらの菌種でも何らかの原因で耐性度が上昇した場合や抗菌薬自然耐性菌ではブレイクポイント MIC を越えさせる原因となる。抗菌薬の細胞内蓄積を減少させるこれら2つの抗菌薬耐性の臨床での重要性の認識は高くない。この原因のひとつは、他の耐性メカニズムとは違って、透過・排出の障害を検出することが容易ではないことである。本演題では抗菌薬の細胞内を減少させることによる抗菌薬耐性メカニズムの臨床での重要性について、その検出法も含めて解説する。

4. 作用点の変異 —キノロンとβ-ラクタムを例に—

第一三共株式会社 生物医学第四研究所

星野一樹

細菌が抗菌薬に対する耐性を獲得するに際し、それぞれの抗菌薬の作用点に変異を持つことにより耐性化することは効率的であると同時に、本来生育に必須な酵素であるが故のリスクも内在すると考えられる。それでも細菌は巧みに変異を獲得することにより抗菌薬の攻撃を回避し続けている。

本発表では、特に市中における細菌感染症治療で重要な位置付けを占めるキノロン系抗菌薬とβ-ラクタム系抗菌薬に焦点を当て、作用点の変異による視点から耐性機構を概説する。

細菌のキノロン耐性化は、標的酵素である DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV の遺伝子変異と、薬剤排出ポンプによる薬剤排出が主要なメカニズムとして知られている。キノロン薬の標的である DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV は、細菌の細胞質に存在し、細菌の DNA 複製に関与する II 型トポイソメラーゼであり、それぞれ 2 種類のサブユニット蛋白からなる 4 量体の DNA トポロジー変換酵素である。GyrA および GyrB、あるいは ParC および ParE 蛋白質からそれぞれ構成されている。キノロン薬はこれら 2 つの酵素を阻害できることから、菌の耐性化を容易にさせない薬剤として有利であると考えられてきた。しかしながら、菌は段階的に作用点変異を蓄積することによる高度耐性を獲得してきており、双方の酵素に変異が入ること通常投与量では治療困難なレベルまで耐性化する。標的酵素の変異点は、菌種間で保存性の高い領域に集中しており、当該遺伝子領域はキノロン耐性決定領域 (Quinolone Resistance-Determining Region : QRDR) として多くの解析知見が蓄積している。市中感染症起炎菌の中では、特に呼吸器感染症由来の肺炎球菌と尿路感染症由来の大腸菌に対する解析が進んでおり、これら起炎菌に関する作用点変異とキノロン耐性の関係についてご紹介したい。また、作用点に関連した変化による耐性化として、グラム陰性菌での qnr による耐性機構についても触れたい。

一方、β-ラクタム系抗菌薬においては、その標的酵素であるペニシリン結合タンパク質 (Penicillin-Binding Protein : PBP) の変異による耐性化、β-ラクタム分解酵素であるβ-ラクタメースによる耐性化が主要な耐性機構として知られている。市中感染症において PBP 変異による耐性化は、肺炎球菌、インフルエンザ菌において問題であり、その耐性機作解析が国内の研究機関においても活発に展開されてきている。また、厳密には作用点変異とは異なるが、MRSA においては PBP2' (PBP2A) をコードする遺伝子を菌が獲得することによりβ-ラクタム耐性となる。PBP は細菌の細胞質膜に存在し、細胞壁合成過程の最終段階に関与し、トランスグリコシラーゼ活性ならびにトランスペプチダーゼ活性による架橋反応を担う。上述の各種細菌での耐性化では、肺炎球菌においては PBP1A、PBP2X ならびに PBP2B をコードする遺伝子上の変異とその組合せが耐性に寄与していることが明らかにされてきており、我国で問題となっているβ-ラクタメース非産生ペニシリン耐性インフルエンザ菌においては PBP3 をコードする遺伝子上の変異が耐性に寄与することが報告されている。

これら耐性機構への対抗策として、より活性の強いキノロン系抗菌薬の開発や、新たな化学物質による創薬の試みが報告されている。また、PBP の構造解析研究も進んできており、その構造とペプチドグリカン合成の関係やβ-ラクタム耐性変異との関係の解析に基づく創薬への将来の応用も期待される。耐性機構に対抗するためのアプローチについても企業研究の立場からご紹介したい。

5. 作用点の保護 —グリコペプチド耐性—

塩野義製薬株式会社 創薬研究所

巻 秀樹

グリコペプチド系抗菌薬は、抗グラム陽性菌活性が強く、特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）に対する数少ない有効な治療薬として広く認識されており、現在、バンコマイシンとテイコプラニンが臨床で使用されている。その抗菌活性は、細菌の細胞壁を構成するペプチドグリカンの合成を阻害することにより発揮されるが、作用標的は酵素ではなく、基質であることが特徴である。標的となる基質とは、ペプチドグリカン合成の中間体 (Lipid II) であり、グリコペプチド系抗菌薬はこの Lipid II のペプチド末端 (D-Ala-D-Ala 末端) に非常に高い親和性を有する。Lipid II に強固に結合することにより、Lipid II を基質とするペプチドグリカン合成系酵素 (トランスグリコシレース) 反応が阻害され、細菌が生育できなくなるというメカニズムである。この特徴は、バンコマイシンが 1950 年代に発見された“古典的な”抗菌薬であるにもかかわらず、耐性菌が出現しにくい抗菌薬として長年認知されてきた最大の理由と推測される。発見から 30 年以上経過した 1988 年、ついにバンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) の最初の臨床分離例が報告されるに至ったが、その耐性機構は、この推測を後押しするとともに、細菌の驚くべき対応能力をあらためて認識させるものであった。VRE の耐性機構は、標的である Lipid II の D-Ala-D-Ala 末端が、バンコマイシンとの結合親和性が著しく低い D-Ala-D-Lac 末端に変化することに基づいていた。この変化には、D-Ala に D-Lac を結合させるリガーゼをコードする *vanA* あるいは *vanB* 遺伝子を保有することが条件となる。しかしながら、効率よく基質を変化させるために、腸球菌は他の遺伝子も同時に獲得する手段を確立していたのであった。*vanA* 遺伝子は、通常の D-Ala-D-Ala 構造の分解に関わる酵素をコードする *vanY*、*vanX* 遺伝子、D-Lac の合成に関わる酵素をコードする *vanH* 遺伝子などとともに *vanR*、*vanS* 遺伝子の制御を受けるオペロンを形成し、トランスポゾン上に存在していることが明らかとなった。トランスポゾン登場までに長期間を要したものの、ひとたびこのトランスポゾンを確認したことにより、細菌は、耐性遺伝子の伝播を容易に起こすことが可能となったわけである。グリコペプチド耐性に関わるその他のリガーゼをコードする遺伝子としては *vanC*、*vanD*、*vanE*、*vanG* なども報告されているが、現在のところ、高度耐性に関わり、臨床で問題となるのは *vanA* 遺伝子と *vanB* 遺伝子である。本講演では、これらのグリコペプチド耐性機構に加え、VRE の耐性機構を有するバンコマイシン耐性黄色ブドウ球菌 (VRSA) の臨床分離株出現の背景とともに、新しいタイプのグリコペプチド系抗菌薬の作用機序についても紹介したい。

シンポジウム 7

耐性菌への総合戦略～Stop! 耐性菌～医療だけでは出来ない! 市民、企業、行政からの視点と取り組み

司会のことば

大阪大学医学部附属病院 感染制御部¹，国立病院機構東京医療センター 統括診療部²

朝野和典¹，岩田 敏²

薬剤耐性菌はなぜ増えるのでしょうか？耐性菌の増加は抑制できないのでしょうか？耐性菌は増加する一方だと思っていたら、幸いなことに、現在、わが国の耐性菌の比率は一部の細菌を除き、一定かむしろ減少傾向にあります。それでは、それは何が有効だったのでしょうか？この質問に明確に答えることは、おそらく困難でしょう。家畜などの飼料に含まれる抗菌物質をはじめとして、それは医療だけの問題ではなく、社会の問題でもあるからです。1980年代に市民の側から耐性菌である MRSA による院内感染がクローズアップされ、感染症医療が研究者と医療者と製薬メーカーだけの問題から、市民の問題としてもとらえられるようになってきました。しかし、そのとらえられ方は、現実起こっている耐性菌による院内感染の問題であり、そもそもなぜ耐性菌が生まれ、増加するのかについては市民やマスコミの関心は高まりませんでした。その間にも、私たちは、「有用で強力な抗菌薬だから、この感染症にはこれを使おう！」と言ってこなかったのでしょうか？しかし、その結果として新たに耐性菌が生まれてきたことには眼をつぶりました。医療の側も増え続ける耐性菌に対し、新しい抗菌薬で対応するという発想から抜け出すこともできませんでした。一方で、1990年代の後半くらいから、医療は、具体的な努力を積み重ねてきたのもまた事実です。院内感染の公表、院内感染対策の制度化、ガイドラインによる抗菌薬使用の適正化など、華々しいスポットライトではなく、むしろ規制側として、あるいは批判される側として耐性菌の問題に取り組んできました。そのような痛みを伴いながら、例えば、呼吸器学会のガイドラインは、エビデンスよりもいかに耐性菌を制御するかという視点に立って書かれ、院内感染においては大学病院を中心にアウトブレイクの公表も目にするようになりました。院内感染の公表についてのマスコミの論調も、冷静な受け止めが見られるようになってきました。それによって、さまざまな院内感染の事例を共通の経験とすることで安全な医療の質の向上に寄与してきています。行政も医療法等により、院内感染対策の実施を制度化してきました。特に平成19年の医療法改正は画期的なものだったといえます。このような時期に、これまで医療としてだけの内輪の耐性菌対策から、社会としての耐性菌対策へ踏み出すべきときであるとの山口会長の強い思いから、本シンポジウムを企画するに至りました。本シンポジウムでは、市民、医療、行政のそれぞれの視点から日本の耐性菌対策の今後のあり方について意見を述べていただき、会員のみならずとも活発な議論を進め、これからの感染症・化学療法の進路について議論を深めたいと考えています。いまこそ、患者の立場に立脚した国民医療としての感染症医療、耐性菌対策を市民、行政、医療、企業が手を携えてさらに推進するときと考えます。そのためには情報の共有化と責任の明確化が必要です。市民は常に無事であるとは限りません。不必要な抗菌薬を処方しない、要望しない、それだけでも一歩進めると思います。耐性菌を恐れることはありません、ただし、いつかもっといい薬が出るだろうと、耐性菌の恐ろしさを知らずに抗菌薬を使い続けるのはもうやめたいと思うのです。

シンポジウム 7

耐性菌への総合戦略～Stop! 耐性菌～医療だけでは出来ない! 市民, 企業, 行政からの視点と取り組み

1. 研究者の立場から

東邦大学 医学部 微生物・感染症学講座

石井良和

抗菌薬耐性菌は、抗菌薬使用によって新たに出現し、その使用量の増加とともに蔓延するとの考えがある。ベンジルペニシリンはその発見から10年以上の後、1942年に最初のβラクタム系薬として実用化された。しかし、1940年にペニシリンを不活化する酵素であるβラクタマーゼを産生する細菌が存在することが報告されている。このことから全てとは言えないものの、薬剤耐性因子は抗菌薬の使用とは関係なく存在していることが理解できる。私は、抗菌薬使用の耐性菌選択に果たす役割は大きいですが、耐性因子を作り出すとの直接的な関連性はないと考えている。ヒトの感染症治療を目的される抗菌薬の適正使用は、治療効果向上や院内感染防止のためには有効な手段である。抗菌性物質の使用量は、ヒトを対象に使用するものと比較して、家畜などの動物あるいは環境に使用されるものの方が遥かに多い。原則としてヒト用の抗菌薬と同一構造を有する化合物を家畜に使用することは好ましくないとされている。しかし、類似構造を有する抗菌薬や同一構造の抗菌薬が家畜用として使用されていることも事実である。また、最近では健常人が耐性菌のリザーバとなっている可能性や耐性菌による市中感染発生などが報告されている。このような背景から、ヒト用抗菌薬の適正使用のみでは耐性菌の市中における拡散あるいは蔓延を防止することは困難であると考えている。米国では市販鶏肉の44%にカンピロバクター属菌の混入が認められ、その内の10%がフルオロキノロン系薬耐性菌であった。この事実を重く見たFDAは、2000年にフルオロキノロン系薬の家禽への使用禁止の検討を始め、2005年にはエンロフロキサシンの使用を禁止した。その結果、2007年にフルオロキノロン系薬耐性カンピロバクターの蔓延を抑制することに成功したとNelsonらは報告している。さらに、FDAは2008年10月から家畜へのセフェム系薬の使用制限を強化しており、米国におけるβラクタム系薬耐性菌の動向が注目される。今回の発表では、本邦において私どもを取り巻く環境と臨床材料から分離される薬剤耐性菌の関係についてのデータを示す。その上で、耐性菌制御に向けた対策について私見を交えて述べたい。

シンポジウム7

耐性菌への総合戦略～Stop! 耐性菌～医療だけでは出来ない! 市民, 企業, 行政からの視点と取り組み

2. 報道・市民の立場からみた耐性菌問題

朝日新聞大阪本社 編集局

中村通子

朝日新聞の見出しに「耐性菌」という言葉が登場したのは1956年12月10日だ。「怖い赤痢の“耐性菌”」とある。新しい抗菌薬が登場すると、その数年後には耐性菌が登場する。厳しいたちごっこの中で、耐性菌による院内感染が社会問題化するようになり、細菌感染症は「撲滅」する対象ではなく「上手に付き合っていく」ことが重要であることが明らかになってきた。そんな現代社会に生きる我々市民は、どのように耐性菌問題に向き合えばいいのか。報道の現場から考えてみたい。

シンポジウム 7

耐性菌への総合戦略～Stop! 耐性菌～医療だけでは出来ない! 市民, 企業, 行政からの視点と取り組み

3. 耐性菌増加を抑制するための企業の取り組みと今後の課題について

第一三株式会社 学術調査部

山口広貴

抗菌薬の適正使用には、原因菌の抗菌薬に対する感受性を確認し、適切な抗菌薬を選択することが重要であるが、菌を分離・培養し、感受性検査結果を得るには2日間程度の時間を要す。また、細菌感染症の急性病態は進行が早く、早期に治療を開始する必要があるため、実地医療ではエンピリック・セラピーに頼らざる得ないケースも多い。従って、抗菌薬メーカーとして当該製品の最新の耐性菌動向を把握し、その結果をいち早く医療機関に情報提供することは、適正使用を普及する観点から重要な使命であると考えている。弊社では、1992年より隔年毎にレボフロキサシン (LVFX) の主な適応菌種に対する大規模感受性サーベイランスを継続実施してきた。本サーベイランスは東邦大学医学部 山口恵三教授を総世話人として、全国の大学・大病院を中心に延べ92施設に参加いただき、73,000株を超える貴重な臨床分離株の耐性動向を検討した研究である。その結果、LVFXは上気道・下気道感染症の主要原因菌である肺炎球菌、インフルエンザ菌、モラクセラ・カタラーリス、A群連鎖球菌に対して98～100%の高い感受性を保持していることが確認されている。一方、淋菌が急激に耐性化したことや、大腸菌のLVFX耐性率が、発売時の1994年から2007年の間に2%から25%と経年的に上昇していることも明らかとなった。また、本サーベイランスでは、今後の耐性動向を予測するために、キノロン耐性遺伝子変異とLVFXのMIC値の関係を検討してきた。肺炎球菌を例にとると、2004年株の結果では、LVFX感性株であるMICが1 μ g/mLの肺炎球菌の約1割に1点変異株が認められ、MICが2 μ g/mLの株では約7割に変異が認められており、この傾向は2007年株でも同様であった。MIC値から感性和判定される菌株でもこれら変異を有する菌株が蓄積されることが、将来における耐性菌の急激な増加につながる可能性が危惧される。このような環境の中、2005年3月に日本化学療法学会から厚生労働大臣宛に、『抗菌薬の適正使用法の確立に関する協力依頼—治療効果の向上と耐性菌抑制を目指す用法用量の変更について—』が出され、日本化学療法学会ならびに規制当局の指導のもと、科学的根拠に基づいた適正な用法・用量への見直し、関連学会、規制当局と連動した社会への貢献を企図した開発、優れた医薬品を長期にわたり有効に使用することを目的としたLVFX500mg1日1回投与への用法・用量の変更の検討を開始し、2007年11月に製造販売承認申請を行った。LVFXの用法・用量変更後の耐性菌動向を把握していくことは最優先の課題と考えるが、本シンポジウムでは耐性菌の増加を抑制するためにこれまで実施してきた自社の取り組みを紹介するとともに、今後の課題について考察したい。

シンポジウム 7

耐性菌への総合戦略～Stop! 耐性菌～医療だけでは出来ない! 市民、企業、行政からの視点と取り組み

4. 行政の視点と取り組み

医薬品医療機器総合機構

佐藤淳子

近年、医療現場において抗菌薬の適正使用への意識が高まりつつある。しかしながら、本シンポジウムのタイトルにもあるよう本学会に積極的に参加しているような医療従事者のみが努力をしても耐性菌対策は殆ど意味をなさない。抗がん剤等と異なり、抗菌薬は感染症を専門としない医師も広く処方しているし、国民側においても広く汎用されている医薬品であるがゆえに、前回処方の残薬を保管し、次回感染時に使用したり、家族の残薬を服用したりといった不適正使用がなされているのが実情である。また、小児のかぜ症候群などにおいて「抗生物質をくれる医師が良い医師」のように誤解している保護者もいると聞く。このような状況は一刻も早く改善すべく、一般常識の是正も含め、解決方法について検討していくことが重要である。

また、医薬品は開発段階において一定の有効性及び安全性が確認され承た上で認められるに至っているが、製造販売後の情報蓄積の結果、有効性、安全性、耐性菌選択防止の観点から、更に優れた用法・用量が示唆される場合がある。このような事例においては、そのような用法・用量への切り替えも検討していかねばならない。耐性菌選択抑制については、有効性や安全性と異なり、臨床的な検証は出来ないと言っても過言ではない。また、一度、耐性化が進行してしまうと感受性を取り戻すのに困難を極めることは周知である。抗菌化学療法は耐性菌との戦いと言っても過言ではない。これまで、新しい抗菌薬が登場する度に感染症を克服したと思うのもつかの間、耐性菌に見舞われるという経験を行く度繰り返してきたことか、我々は忘れてはならない。これらの経験を教訓に耐性菌を作り難い抗菌薬使用を考えていかねばならない。

我々は、日常業務において患者に直接向き合うことはないに等しいが、医療に貢献すべき一員であると考えている。我々の業務は、ややもすると承認申請、ないしは、治験相談として持ちかけられた仕事の対応のみをしていると考えられがちであるが、決してそうではない。医療における unmet needs を把握し、それらへの対応を検討したり、製薬企業が開発を進め易いような土壌整備など、広い視野の業務も行っている。例えば、感染症領域においては、抗感染症薬開発フォーラムもその1例として挙げられるであろう。医療現場、製薬企業、行政の者が一堂に介し、現状における問題点を提示し、その問題解決のために各々の立場にいる者がどのように貢献していけるかについて議論を行っている。本フォーラムが組織され、現在まで約1年間の間に3回の会合が開催されたが、この場で議論された内容が単なる議論に終わらず、現実へと繋がっていくよう努めなくてはならない。

立場は異なれども、必要とされる抗菌化学療法を一日も早く、かつ適切な使用方法で患者に届けたいという気持ちは皆同様である。その目標に向かって、新たな一歩を踏み出して行くべき時が来ているのではなかろうか？

シンポジウム 8

TDM 学会ジョイント企画：抗菌薬 PK-PD 理論の検証・応用・限界

司会のことば

慶應義塾大学 医学部 薬剤部¹, 愛知医科大学大学院 医学研究科 感染制御学²

谷川原祐介¹, 三鴨廣繁²

血中薬物濃度測定に基づいて薬物の投与量・投与方法を個別最適化する方法を、薬物治療モニタリング (Therapeutic Drug Monitoring; TDM) という。TDM の臨床的意義は、薬物作用の個人差を克服し、すべての患者に有効かつ安全な薬物治療を提供することにある。TDM は、有害事象の減少に主眼を置いた防御的 TDM と治療効果に主眼を置いた攻撃的 TDM に大別できるが、臨床現場においてはそれらのバランスが重要となる。医療技術である TDM の学問的基盤は、Pharmacokinetics (薬物動態学) と Pharmacodynamics (薬力学) であり、両者を統合して用法・用量と効果・副作用の関係を考察する考え方を PK-PD という。抗菌薬治療において適切な薬剤選択と用法・用量を合理的に設定するために PK-PD 理論が有用であることは既に本学会においても広く認識され、日本化学療法学会 PK-PD 検討委員会による「PK-PD 臨床ガイダンス」が策定されつつある。そこで、日本化学療法学会と日本 TDM 学会とのジョイントにて、抗菌薬 PK-PD の現状と諸問題、そして今後の応用を議論するシンポジウムを企画した。まず現時点におけるコンセンサスを整理し、同時に限界と諸問題を認識し、それらを踏まえて今後の応用・さらなる発展の可能性について議論したい。

本シンポジウムの構成は、まず戸塚恭一先生による基調講演で抗菌薬 PK-PD の現状とコンセンサスについて整理していただく。それを受けて、萩原真生先生には PK-PD を考慮した抗 MRSA 薬の使用法、池谷修先生にはカルバペネム PK-PD と TDM についていずれも症例提示による実践的内容を紹介いただく。相澤一雅先生には小児適応における PK-PD の応用について最近の開発事例をまじえて紹介いただく。また、PK-PD 理論と TDM は抗菌薬治療にとどまらず、感染症治療全般に有用でありさらなる応用可能性がある。その一例として、上野和行先生には抗真菌薬への応用、吉野宗宏先生には抗ウイルス薬 (HIV 治療) への応用について話題提供していただく。

現在、TDM が保険診療でまかなわれるのはアミノ配糖体、バンコマイシン、テイコプラニン、ポリコナゾールに限られているが、感染症治療薬の合理的使用と個別化投薬を推進するために PK-PD を医療現場でいかに活用すべきか、今後めざすべき方向性について議論したい。

1. 抗菌薬 PK-PD 理論とその検証

東京女子医科大学 感染対策部 感染症科

戸塚恭一

古くから感染症の治療に使われる抗感染症薬の開発経過では必ず動物による効果の検討が行われている。しかし、動物の成績がそのままヒトに応用できないことは周知の事実である。Penicillin G の開発後に Eagle は動物を使用して Penicillin G の投与方法と効果の関係について検討している。その結果、Penicillin G のいわゆる PAE を指摘して抗菌薬の間欠投与が有効であるとの理論を示した。更に、Penicillin G では頻回投与が有効であることも示した。わが国においても抗菌薬の投与方法に関する検討は行われており、中沢らは β ラクタムの投与方法に関する検討では頻回投与の有効性を示した。しかし、これらの検討は主に動物を用いた検討であることから、ヒトの投与方法に与える影響は少なかった。このような中で Craig らは抗菌薬の薬力学の特徴から、抗菌薬の薬物動態と薬力学の関係 (PK-PD) が抗菌薬の効果に密接に関係することを動物感染モデルを使用して示し、その効果と関連する PK-PD パラメータを多変量解析の手法を用いて特定したことは特異であった。すなわち抗菌薬の効果が Peak/MIC または AUC/MIC と関係する抗菌薬、Time above MIC と関係する抗菌薬などに分類されるとした。この検討法が重要なのはヒトと動物間の成績の乖離を埋める可能性が示されたことにある。その後、臨床例においても抗菌薬の効果において同様の PK-PD パラメータが重要であることが示され、*in vivo* の成績を臨床例に応用できる可能性が示唆された。抗菌薬の標的は生体自身ではなく、生体内に侵入した病原体によるものであることがその大きな要因であった。さらに PK-PD の検討は有効性の増加だけではなく、副作用の防止、耐性菌の抑制などにおいても重要である。しかしながら PK-PD の有効性に関する理論は形成されたが、臨床における PK-PD の検討は必ずしも多くはないことから現状においては PK-PD 理論の検証がまだまだ十分とは言えない。日本化学療法学会の PK-PD 検討委員会は 2003 年 4 月に設置されたが、PK-PD 理論検証の主体となる組織と理解している。PK-PD 検討委員会はこれまでの臨床例におけるデータを整理するとともに、PK-PD 理論の検証としては新薬治験の段階で行なうのが最も良いと判断し、まず基礎・臨床 PK-PD ガイドの作成に執りかかることとして現在ほぼ終了した。今後は最近得られているデータを検討するとともに現状での用法・用量の再評価などを視野に入れた検討が必要であると考えている。

2. PK-PD を考慮した抗 MRSA 薬の使用法

愛知医科大学病院 ICT¹, 愛知医科大学病院 薬剤部²,
愛知医科大学病院 感染制御部³, 名城大学 薬学部⁴

萩原真生^{1,2,3}, 木村匡男^{1,2,3}, 川澄紀代^{1,2,3}

井上正晴¹, 山岸由佳^{1,3}, 森 健^{1,4}

長谷川高明², 三鴨廣繁^{1,3}

理論的根拠に基づいた医薬品の適正使用のために、薬物動態 (pharmacokinetics : PK) と薬力学 (pharmacodynamics : PD) の概念は、重要な役割を担っており、抗感染症薬に関する PK-PD 理論は、有効性を高める、有害事象を回避する、耐性菌の発現を抑制する、費用対効果に優れた投与方法を行うなどの目的で非常に意義深いとされている。現在、抗 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 薬については、グリコペプチド系のバンコマイシン (VCM)、テイコプラニン (TEIC)、アミノ配糖体のアルベカシン (ABK) とオキサゾリジノン系のリネゾリド (LZD) があり、同じ抗 MRSA 薬においても、各薬剤の薬物動態などの性質や特徴を考慮した投与が必要である。現在、VCM の抗菌活性は最小発育阻止濃度 (MIC) 以上の時間 (Time above MIC) や AUC (area under curve) に依存することが報告されている。一般的に、臨床現場においては、有効域の指標はトラフ値が 10~15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が推奨されているが、近年増加傾向にある MIC が 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の菌株による感染症例において治療失敗例が報告されている。我々の施設においても、このような菌株は増加傾向にあり、これらの菌株による感染症にはトラフ濃度が 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ に近い濃度まで上げる必要性が示唆される。VCM と同じグリコペプチド系である TEIC は VCM と比較すると重篤な副作用が少ないため、MRSA の治療に繁用されている。しかし、TEIC の添付文書に記載されている投与方法を十分に裏付けるエビデンスは少ない。そのため TEIC 投与症例において PK-PD 解析を行ったところ、細菌学的効果を得るには、トラフ濃度を 17 $\mu\text{g}/\text{mL}$ まで上昇させる必要性和患者の加齢に伴い細菌学的効果は減少することが示された。また、ICU の患者を対象とした検討では、TEIC 投与開始から 3 日目の AUC₀₋₂₄が増加すると細菌学的効果は高くなり、ICU のような急性期病棟では抗菌薬投与開始早期に血中濃度を上昇させる必要性和 TEIC の AUC₀₋₂₄を考慮した投与方法の可能性が示された。アミノ配糖体の ABK は、ピーク値が高いと臨床的效果が上昇すること、副作用は、腎機能障害がトラフ値に依存して発現し易くなるため、それを回避するためにトラフ値のモニタリングが有効であることは良く知られている。そのため、本院では 1 日 1 回投与を推奨し、臨床効果の改善を認めた。オキサゾリジノン系の LZD は医薬品開発の時点で PK-PD がある程度考慮されており、腎・肝機能障害患者にも投与量の調節が必要なく、優れた組織移行性を示すことから臨床現場において頻用されている。しかし、LZD の投与に関連して発生する血小板の減少は、腎機能が危険因子となるとの報告も散見されるため、今後、PD パラメータを考慮した投与量の調節を検討する余地がある。以上、PK-PD 理論を抗 MRSA 感染の薬物治療に用いることで、有効で安全な薬物療法が可能となり、効かない薬剤の浪費や副作用を治療する薬物の追加など無駄な医療費の削減にもつながる。しかし、依然として解決すべき問題点は数多く残されている。現在の PK-PD 理論は、血中濃度の解析によるもので、組織内濃度を考慮していない。また、MRSA 感染症といっても患者背景は、高齢、急性期疾患、循環器系疾患、熱傷、腎障害による持続的血液濾過透析の施行など様々である。そのため、抗 MRSA 薬のテーラーメイド医療を実現するためには、これらの患者の個体差を考慮した薬物動態の評価と宿主状態に応じた解析も今後必要であると考えられる。

(会員外共同研究者 愛知医科大学高度救命救急センター：野口宏)

シンポジウム 8

TDM 学会ジョイント企画：抗菌薬 PK-PD 理論の検証・応用・限界

3. カルバペネムの PK-PD と TDM

慶應義塾大学病院 薬剤部

池谷 修, 谷川原祐介

薬物動態学 (pharmacokinetics : PK) および薬力学 (pharmacodynamics : PD) の理論を臨床に応用し、個々の患者への薬物療法の最適化を行う技術として薬物治療モニタリング (Therapeutic Drug Monitoring : TDM) は発展してきた。

一般に、特定薬剤治療管理料 (保険診療) 対象外の抗菌薬の場合、医学的には価値がある場合でも日常臨床への普及は進まず、様々な病態や個々の症例に対するデータの蓄積は十分とは言えないのが現状である。

慶應義塾大学病院薬剤部では、特定薬剤治療管理料 (保険診療) 対象外のカルバペネム系抗菌薬であるメロペネム (MEPM) の血中濃度に基づく投与設計を行ってきた。一般に、TDM は効果発現濃度と副作用発現濃度が近接している“治療血中濃度範囲が狭い薬剤”が対象となるが、カルバペネム系抗菌薬は安全性が比較的高く、アミノグリコシドやグリコペプチドに比べ治療域の広い薬剤である。しかし、我々は特に治療の迅速性が必要とされる重症感染症例に対して、MEPM の有効性を確保するために TDM の実践に取り組んでいる。本シンポジウムでは、これまでに蓄積してきた経験について症例を交えて紹介する。

MEPM の PK-PD 特性

MEPM は時間依存的な抗菌作用を発揮し、 $\%T > MIC$ が有効性と相関する PK-PD パラメーターとされる。動物モデルを用いた MEPM の検討では、 $\%T > MIC$ は 20~30% で静菌の抗菌効果と、40~50% で殺菌の抗菌効果と相関することが報告されている。

臨床的には重症感染症時や免疫低下患者に対しては、 $\%T > MIC$ を 50% 以上に設定する必要があることが報告されている。Ariano らは菌血症患者を対象とした検討において、 $\%T > MIC$ が 51-75% の奏効性が 63% であるのに対して、76-100% の場合は 80% と $\%T > MIC$ 依存的に奏効性が向上することを報告している (*Ann Pharmacother.*;39(1) : 32-8, 2005.)。我々はこれまでの検討において、重症感染症例に対する MEPM のトラフ血中濃度の目安として、5~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 前後が必要であることを見出し、TDM の指標として投与設計を行っている。

MEPM の測定

MEPM 血中濃度測定には、投与直前のトラフ時に採血された血清 0.5mL を用いて限外濾過し、遠心分離した後に HPLC により UV 検出器を用いて絶対検量線法にて定量を行っている。免疫測定法のように自動化されていない為、通常解析依頼を受けてから前処理、測定、投与設計まで含めて約 3~4 時間で測定・解析結果を主治医に報告している。

腎機能正常で MEPM 高感受性菌の場合

腎機能正常な患者に対して MEPM を 1 回 0.5g, 1 日 2 回の投与を行った場合、体重にもよるがトラフ血中濃度は 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下の場合が少なくない。しかし、MEPM 高感受性菌のほとんどは、臨床分離株の MIC₉₀ が 0.12 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以下であり、 $\%T > MIC$ は 80% 以上を確保されて十分な奏効性が得られる。すなわち、通常量で十分な奏効性が得られ、TDM を必要としない患者集団と言える。

重症感染症に対する MEPM の TDM

P. aeruginosa などの MIC が高い起病菌や、膿瘍などがあり MEPM の移行性が悪い重症感染症に対しては、確実な奏効性を得るためにトラフ血中濃度を 5~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ にコントロールする必要がある。この濃度を維持するためには腎機能が正常であれば、1 回 0.5g, 1 日 3~4 回の投与が必要となる。

透析症例に対する TDM

透析症例に対しては、1 回 0.5g, 1 日 1 回、透析日のみ透析後に投与することにより、先述の目標血中濃度である 5~10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ を維持し、通常の MEPM 感受性菌に対しては良好な奏効性を得ることが可能と考えられる。

今回は上記以外に、腎機能低下症例 (透析症例以外) や MEPM の血中濃度上昇による副作用が疑われた症例などの MEPM の TDM の実例を紹介する。

4. 小児領域抗菌薬臨床開発への PK-PD の応用

明治製菓株式会社 臨床開発部
相澤一雅

医薬品には種々の投与方法があるが、患者に投与された後、薬物は吸収、分布、代謝、排泄といったプロセスを経て体外に排出される。この薬物の体内での動きを示すのが Pharmacokinetics (PK) であり、経時的に血中の薬物濃度を測定することにより把握することが可能である。また、薬物は薬理作用を有するが、その作用を発揮する過程が Pharmacodynamics (PD) であるといえる。薬物は、その PK の特徴に従い体内（作用部位）に分布し、PD の特徴により作用を発揮することにある。さらに、抗菌薬の場合には、菌に対して抗菌作用を発揮するプロセスが PD に含まれ、臨床効果に加え細菌学的効果も評価対象とすることができる。ここでは、菌に対する効果を、MIC (最小発育阻止濃度) として *in vitro* で定量的に把握できることが特徴である。そこで、抗菌薬の PK-PD では、AUC/MIC、 C_{max}/MIC 、Time above MIC 等の PK-PD パラメータと細菌学的効果（臨床効果）との関係を検討する研究が進んでいる。

PK-PD の活用は、抗菌薬の臨床開発プロセスに大きな変化をもたらしている。過去の臨床試験における用法・用量は、*in vitro* 及び感染モデル動物等の *in vivo* の有効性データを参考にして類薬と類似の用法・用量を設定していたが、現在は新しい手法として PK-PD 解析を用いた用法・用量を設定することが重要とされている。すなわち、*in vitro* 及び感染モデル動物を用いた *in vivo* の PK-PD データと Phase I でのヒト PK データに基づき、用法・用量を臨床での有効性を推定したうえで設定するという科学的根拠に基づいた用法・用量の設定が重要であると考えられている。また、その効果として、臨床開発期間の短縮及び被験者数、費用等の低減が可能となることが期待されている。

PK-PD を活用した抗菌薬の開発は、小児領域においても重要性を増している。従来の小児領域での臨床開発は、成人での有効性、安全性のデータを集積後に開発を開始してきたが、その際の小児での用法・用量は成人からの体重換算及び類薬の用法・用量を参考に設定し、小児患者を多数集積して有効性及び安全性を評価するという手順が一般的であった。これに対して現在では、成人での臨床開発において有効性、安全性に加え、患者での PK-PD 解析データを集積し、小児領域での開発における小児の用法・用量を成人からの体重換算だけでなく、小児での PK 予測及び PD の推定を活用して設定することが重要となっている。また、小児の臨床試験においては、血中動態の成人との比較を行い、有効性及び安全性の評価とともに小児患者での PK-PD 解析データを集積することも重要であると考えられている。

日本化学療法学会 PK-PD 検討委員会 (岩田敏委員長) では、抗菌薬療法における PK-PD の重要性を鑑みて、抗菌薬開発の臨床試験における積極的な PK-PD 検討の実施を推進することを目的とし、抗菌薬臨床試験における PK-PD 検討の重要性とその方法および PK-PD 試験実施上の留意点を盛り込んだ PK-PD ガイダンスの作成に取り組んできた。本シンポジウムでは、小児科領域を対象とした PK-PD 臨床ガイダンス (案) の内容を中心に紹介する。さらに、応用例として PK-PD を活用し効率的な小児臨床開発を実践した新規経口カルバペネム系抗菌薬 Tebipenem pivoxil (TBPM-PI) について紹介する。

シンポジウム 8

TDM 学会ジョイント企画：抗菌薬 PK-PD 理論の検証・応用・限界

5. 抗真菌薬の TDM の有用性と問題点

新潟薬科大学 薬学部 薬物動態学研究室

上野和行

深在性真菌症治療は種々の臨床現場で問題となっており、その治療薬の選択、投与設計が非常に難しいことが知られている。一方近年感染症治療においては PK-PD 解析に基づく抗菌薬の適正投与の有用性が認められ、広く臨床で展開されるようになってきた。抗真菌薬としてはポリエン系、トリアゾール系、カンディン系などがあるが、これらの薬物に関する PK-PD 解析に基づく投与設計の実施はほとんど臨床で展開されていないのが現状である。しかしこれらの薬物の体内動態は非常に特徴的であり、その体内動態を把握した投与は臨床上非常に有用であると考えられる。また多くの薬物では *in vitro* での有効治療濃度域に関する報告もあり、それらを臨床へ展開することにより TDM が可能であり、抗真菌薬の適正使用につながると考える。例えばトリアゾール系のフルコナゾールは腎排泄型薬物であり、イトラコナゾールやボリコナゾールは肝代謝型薬物である。特にボリコナゾールは CYP2C19 により代謝されるため遺伝的多型性がある。カンディン系のミカファンギンは大部分胆汁中に排泄される。またこれらの薬物の血中濃度測定に関しては高速液体クロマトグラフィにより比較的容易に測定できる。従って深在性真菌症治療において抗真菌薬の体内動態の特徴を把握した TDM の実施は非常に有用であると考えられる。そこで抗真菌薬の PK-PD 解析に基づく投与設計の有用性と問題点について紹介する。

6. 抗 HIV 薬の薬物血中濃度と臨床応用

独立行政法人国立病院機構 大阪医療センター 薬剤科

吉野宗宏

HIV 感染症の治療は、抗 HIV 薬 3 種類以上の薬剤を組み合わせる HAART (highly active anti-retroviral therapy) 療法が原則であり、HAART によって HIV 感染症による死亡者数および AIDS 発症者数を劇的に減少させたことは周知のとおりである。しかし、これらの薬剤は HIV を体内から駆逐できるものではないため、服薬は長期に継続する必要がある。現在、治療の成功は患者の服薬アドヒアランスに大きく依存していることが知られている。服薬アドヒアランスに影響する因子は多くあるが、副作用出現の有無も重要な因子である。有効な抗 HIV 薬も長期服薬で様々な副作用、併用薬との薬物相互作用が出現すれば、服薬アドヒアランスが低下し、やがて服薬の中断あるいは治療失敗につながることもしばしば経験する。薬剤耐性を獲得すれば、抗 HIV 薬の変更を余儀なくされ、結果として抗 HIV 薬の選択肢が狭まってしまうことになる。従って、抗 HIV 薬の有効性を保ちつつ、副作用の出現を最小限度に留めることは臨床的意義があると考ええる。薬物動態学的観点から、抗 HIV 薬の有効性を維持するためには抗 HIV 薬のトラフ濃度を一定値以上に保ちつつ、副作用軽減のためには必要最小限度の血中濃度にコントロールすることが理論的であると考ええる。国内における抗 HIV 薬の臨床成績や薬物動態は、主に外国人でのデータであり、日本人でのデータは少ない。TDM は、アドヒアランスが良好であるにもかかわらず、HIV-RNA 量の再上昇した場合、服薬開始後に HIV-RNA 量の十分な低下が認められない場合、副作用が強く出現した場合の評価に利用している。今後、抗 HIV 薬の有効で安全な至適血中濃度を確立するために TDM を行い、患者個々の体質にあわせたテーラーメイドの投与量設定が必要と考ええる。本シンポジウムでは、抗 HIV 薬の血中濃度データを基に、臨床応用について考察してみたい。

シンポジウム 9

Asian Communication and Collaboration Meeting (ACCM) “Neighbor Countries, Close Problems, Think Together: Antibiotic Resistance”

司会のことば

慶應義塾大学 医学部 中央臨床検査部微生物¹, 高根病院²

小林芳夫¹, 菅野治重²

Although the risk of death caused by infections has been decreased by the development of antimicrobial agents, antimicrobial resistance has become an increasing problem. MRSA and ESBLs are major problems in Japan; infection control is important, because the resistance determinants for MRSA or ESBLs are transferable. It is believed that PRSP infections are amenable to treatment with fluoroquinolones in Japan, on the other hand, the emergence of quinolone resistance strains is worrying. Prof. Niki will announce the status of respiratory infections in Japan. VRE infections are rare in Japan, while many reports are seen from Europe, United States or Asia. The antimicrobial resistance situation differs from country to country, but globalization has an effect of breaking down borders. The reasons for increasing antimicrobial resistance are varied and complex, but we have the means to try and tackle the problem. We are honored to have infectious disease experts here, Dr. Yong from Korea, Dr. Wang from China, Dr. Koh from Singapore and Prof. Niki, and we appreciate Prof. Yamaguchi as chair of this meeting, for giving us a great opportunity to learn about the status of antimicrobial resistance in neighboring countries in Asia. We hope to have a friendly, meaningful and enthusiastic discussion today.

1. Current status of antimicrobial resistance in China

Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, China

Wang, Minggui

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and coagulase-negative staphylococci (MRCNS) accounted for 50%–70% and 70%–80%, respectively, in the mainland of China. Less than 2% and 1% of *Enterococcus faecium* and *Enterococcus faecalis* are resistant to vancomycin, respectively. The producing of ESBL β -lactamases varies in different regions, but the detection rates keep increasing, increased from 18% in 2000 to 58% in 2007 in *Escherichia coli* isolated from Shanghai. A national bacterial resistance surveillance (CHINET) showed that ESBLs were detected in 55% and 45% strains of *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae*, respectively, in 2007. CTX-M is the major genotype. The resistance rates of *E. coli* to quinolones are very high (approximately 60% to ciprofloxacin) in China. Plasmid-mediated quinolone resistance determinants, *qnr*, *aac* (6')-Ib-cr and *qepA*, involved in the development of quinolone resistance. The isolation of non-fermentative gram-negative bacilli such as *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. and *Stenotorophomonas maltophilia* is increasing, 30%–40% of gram-negative bacilli clinical isolates are non-fermenters. Non-fermenters are highly resistant to commonly used antimicrobials and notably, the resistance rates of *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. to carbapenems have been increasing rapidly. More than 30% isolates of *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. are resistant to carbapenems such as imipenem and meropenem. Pan-resistant *P. aeruginosa* and *Acinetobacter* spp. strains emerged in some hospitals.

シンポジウム 9

Asian Communication and Collaboration Meeting (ACCM) “Neighbor Countries, Close Problems, Think Together: Antibiotic Resistance”

2. Current Status of Antimicrobial Resistance in South Korea

Dept. of Lab. Med. & Res. Inst. of Bact. Resist., Yonsei Univ. Coll. of Med., Korea
Yong, Dong

According to the recommendation of WHO, the Korean nationwide surveillance study has been conducted by KONSAR group since 1997.

We have used two kinds of method for surveillance: the analysis of antimicrobial susceptibility test results of KONSAR-participating hospitals and the collection and testing resistant strains currently at issue.

The following resistant strains have been prevalent: MRSA (64%), cefotaxime-resistant *Klebsiella pneumoniae* (25%) and cefotaxime-resistant *Escherichia coli* (6%).

The increase of VR-*E. faecium* (21%), ceftazidime-resistant *E. coli* (8%) and *K. pneumoniae* (21%) and imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (21%) and *Acinetobacter* spp. (22%) have been noted. Recently, we reported that the majority of carbapenem-resistant *Acinetobacter* species produced carbapenemases (135/144, 94%); MBLs including *bla*_{IMP-1}, *bla*_{VIM-2}, *bla*_{SIM-1} or OXA-type carbapenemases including *bla*_{OXA-51} and *bla*_{OXA-23} with/without insertion sequence in their upstream region. Stricter measures to control nosocomial infections are still in need.

シンポジウム 9

Asian Communication and Collaboration Meeting (ACCM) “Neighbor Countries, Close Problems, Think Together: Antibiotic Resistance”

3. The Network for Antimicrobial Resistance Surveillance (Singapore)

Singapore General Hospital, Singapore

Koh, Tse Hsien

The Network for Antimicrobial Resistance Surveillance (Singapore) NARSS was formed in 2006 because of concern arising from increasing rates of antimicrobial resistance. The multidisciplinary team is driven by microbiologists and an infectious disease physician representing all six public sector hospitals in Singapore. Additional support is provided by pharmacists and other laboratory staff. The whole program was funded by the Ministry of Health, a Healthcare consortium, with additional support from pharmaceutical companies.

NARSS has 3 objectives. To collect antimicrobial resistance data, to type bacteria with significant resistance, and to collate antimicrobial usage data.

Antimicrobial resistance is surveyed in two ways. Routine antimicrobial susceptibility data on target organisms (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. and *Streptococcus pneumoniae*) are culled from the laboratory information system in each hospital. These are converted into WHONET format and compiled and analyzed centrally. In addition, formalized MIC testing is carried out centrally for a sample of major nosocomial bacteria (Methicillin-resistant *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* and *Acinetobacter* spp.).

Molecular typing of selected antibiotic resistant bacteria is carried out using pulsed-field gel electrophoresis and PCR based methods.

Data is extracted from hospital pharmacy systems, and converted into Defined Daily Doses (DDD) according to WHO specifications.

Reports are issued on a 6 monthly basis to the Ministry of Health and the participating hospitals.

シンポジウム 9

Asian Communication and Collaboration Meeting (ACCM) “Neighbor Countries, Close Problems, Think Together: Antibiotic Resistance”

4. 日本における耐性菌呼吸器感染症の現状

昭和大学 医学部 臨床感染症学

二木芳人

耐性菌感染症は近年の大きな問題であり、院内感染症のみならず市中感染症でも各種耐性菌の出現や増加が問題となっている。特に呼吸器感染症では、院内感染症での多剤耐性緑膿菌や MRSA などのおなじみの顔ぶれに加えて、ESBLs 産生のグラム陰性桿菌による感染例も稀ならず見られるようになってきている。また、呼吸器領域の市中感染では肺炎球菌の多剤耐性に加えて、近年、インフルエンザ菌の新しい耐性菌である BLNAR の急増、あるいはわが国ではまだ少数だが市中感染型 MRSA は米国を中心に欧米では既に深刻な問題である。さらにこの数年の話題として、マイコプラズマのマクロライド耐性も急激に増加しているとの報告などもあり、これらに対する診療のあり方にも大きな変化が求められている。この状況を正確に把握するために、耐性菌サーベイランスは全国規模、あるいは地域、施設レベルでの実施が不可欠である。日本化学療法学会では 2006 年から学会主導のサーベイランス事業を展開しており、呼吸器感染症領域では既に 3 年間の成績が得られている。本サーベイランスでは全国から収集された年間約 1000 株の主要呼吸器感染症病原菌の感受性を数多くの抗菌薬について測定し報告している。これを見ると、やはり *S. pneumoniae* や *H. influenzae* の各種抗菌薬での耐性化は高率で、市中感染症での経験的治療治療のあり方に及ぼす影響は少なくないと考えられる。他方、*P. aeruginosa* や *S. aureus* の院内感染病原菌の耐性化は全体として新しい動きはないようだが、近年リネゾリド耐性 MRSA の報告がわが国では相次いでおり、今後の動向に注意が必要と考えられる。本サーベイランスで収集された病原菌は、いずれも感染症病原菌と考えられたもので、夫々の患者の臨床的背景も情報として得られている。本シンポジウムではその背景因子別の解析も加え、わが国における呼吸器感染症病原菌の耐性状況を報告し、その治療のあり方や対策などを論じてみたい。

シンポジウム 10

市中の侵襲性感染症に広がる耐性菌

司会のことば

和歌山県立医科大学 耳鼻咽喉科¹，神戸大学 医学部附属病院 手術部・感染制御部²
山中 昇¹，荒川創一²

—したたかな細菌からヒトは何を学ぶか— 小児における最も頻度の高い感染症である急性中耳炎の変遷から、時代による起炎菌の変化がよく見える。すなわち、A群β-溶連菌は現在、急性咽頭・扁桃炎の主要起炎菌であるが、100年前には急性中耳炎のもっとも主要な起炎菌であった。しかし、1928年にフレミングにより発見されたペニシリンを主体とした抗菌薬の攻撃によって、徐々にその生息地域を狭められ、現在では咽頭・扁桃領域にその安住の地を見出している。その留守宅を狙うように1950年頃から肺炎球菌やインフルエンザ菌が新興勢力として急性中耳炎や急性鼻副鼻腔炎の主要起炎菌となっている。さらにHibワクチンや7価蛋白結合型肺炎球菌ワクチンの世界的な普及により、感染症が大きく変化している。すなわち非b型インフルエンザ菌髄膜炎の増加、ワクチン血清型肺炎球菌の激減と非ワクチン型肺炎球菌や型別不能インフルエンザ菌(NTHI)による呼吸器感染症の増加など世界的な菌交代現象が起きており、さらに抗菌薬の頻用によるPRSP, BLNAR, MRSA, 多剤耐性緑膿菌など細菌の薬剤耐性化が世界的に進行している。このような変化がもたらされた大きな要因の一つとして、「細菌のもつしたたかさ」がクローズアップされている。すなわち、ワクチンによる免疫学的攻撃により非ワクチンタイプの細菌の急激な増加がおこり、抗菌薬の攻撃によりそれを逃れるために細菌は薬剤耐性を獲得している。これらの変化は細菌の生存本能による機能進化と考えられる。本シンポジウムでは、臨床細菌学および呼吸器感染症のエキスパートにより、呼吸器感染症における薬剤耐性化の現状とそれに対する治療のあり方について討議を行う予定である。すなわち、生方先生には耐性化のメカニズム、検出法、疫学を中心に、柳原先生には耐性菌感染症に対する治療法として治療ガイドラインに基づいた理論的な抗菌薬選択を中心に解説していただく予定である。これらの討議を通して、感染症の大きな変化や耐性菌の増加をもたらした従来の医療を反省し、今後できる限り耐性菌を誘導しないような研究の方向性と治療戦略を模索したいと考えている。

シンポジウム 10

市中の侵襲性感染症に広がる耐性菌

1. 呼吸器系感染症にみられる治療上問題となる耐性菌

北里大学 北里生命科学研究所 大学院 感染制御科学府

生方公子

§はじめに

市中呼吸器系感染症の主要な起炎菌において、近年急速に耐性化が進行している。本シンポジウムでは、その中から治療上問題になるであろう i) 肺炎球菌, ii) インフルエンザ菌, iii) 肺炎マイコプラズマ菌, iv) β溶血性レンサ球菌 (GAS, GBS, GGS) について、その耐性メカニズム、疫学、患者側背景について述べたい。

§耐性化の本質

呼吸器感染症にみられる耐性菌の多くは、効率的に薬剤を不活化するメカニズムによるものではなく、「質的変化による耐性化」のメカニズムによるものが多い。すなわち、PBP、薬剤排出タンパク、DNA ジャイレース、トポイソメラーゼ IV 等をコードする遺伝子変異によって標的薬に耐性化している。これらは菌が薬剤の攻撃から逃れるために、本質的な産生物を微妙に変化させているもので、耐性化の初期には生物学的手法では検出が困難なことが多い。それゆえにわずかな感受性変化を捉えるには遺伝子レベルの解析が必要となる。

§肺炎球菌

本菌は急性中耳炎 (AOM)、肺炎、化膿性髄膜炎、その他の侵襲性感染症でも起炎菌としての頻度が最も高く、またその耐性化が問題となってから久しい。その間、本邦においても関連学会を含めていくつかの抗菌薬治療ガイドラインが作成され、その適正使用が広く認識されつつある。恐らくその影響もあって、遺伝子レベルで見ると gPRSP が減少して gPISP へとシフトしている傾向がみられる。それに伴い、荚膜血清型も変化し、新たな荚膜型の菌が出現し始めている。抗菌薬感受性が優れているように見えても、gPISP による発症例の予後は gPRSP と変わらないようにみえる。

§インフルエンザ菌

過去 10 年間に最も耐性化した菌である。荚膜 b 型インフルエンザ菌 (Hib) は小児化膿性髄膜炎の 60% を占め、gBLNAR の割合が 50% を上回ってきている。また、その治療には難渋した例も散見される。その他に、咽喉頭蓋炎や化膿性関節炎、蜂窩織炎などの多くも Hib によって発症している。小児 AOM 例におけるインフルエンザ菌も同様の問題がみられる。ガイドラインのリコメンドするペニシリン系薬では gBLNAR がカバーできていないように見受けられる。

§肺炎マイコプラズマ菌

本菌にはマクロライド系 (ML) 薬が優れた感受性を示すこと、また耐性菌が存在しないとされていたことから、培養がほとんど行われなくなっている。診断にはもっぱら迅速キット、PCR 法、あるいは抗体価の測定で行なわれている。本菌の ML 耐性化は 2000 年頃から生じたが、近年急速に耐性化が進行している。この菌の分離には PCR 陽性の検査材料を培養に用いることが最も効率的である。小児肺炎例由来株の今年の耐性率は 40% であり、成人例からも耐性菌が分離され始めている。今後この耐性菌は次第に顕彰化すると思われる。

§β溶血性レンサ球菌

β溶血性レンサ球菌の中では、GAS 以外は無菌検査材料から分離されない限り、重要視されてこなかった。しかし、GBS や GGS も特に基礎疾患を有するヒトには敗血症や侵襲性感染症を惹起し、予後も不良であることが明らかになってきている。GBS は新生児の敗血症や化膿性髄膜炎の起炎菌として従来から注目されている菌であるが、遺伝子変異による β-ラクタム系薬耐性菌の出現やニューキノロン系薬耐性化が進んでいる。もうひとつの GGS の正確な菌種名は *Streptococcus dygalactiae* subsp. *equisimilis* である。本菌は菌体表層に GAS の M タンパク同様のタンパクを保持している。私どもによる劇症型由来株の全ゲノム解析では、驚くべきことに本菌は GAS と 60% 以上の DNA 相同性 (cover 率) を示し、多くの病原因子が共通している。感染症原因菌としての再認識が必要である。本菌においてもまたいくつかの抗菌薬に対する耐性化が進行している。

§まとめ

市中にみられる感染症由来の細菌についても、全国レベルでの正確な疫学解析を持続的に実施し、リアルタイムに情報公開していくことが必要である。

2. 市中耐性菌感染症に対する治療戦略 —ガイドラインと理論に基づく抗菌薬選択—

長崎大学付属病院検査部¹，長崎大学付属病院第二内科²

柳原克紀¹，河野 茂²

優れた抗菌薬の開発により，ほとんどの感染症は克服されてきた。その一方で抗菌薬の使用に伴い，PRSP(ペニシリン耐性肺炎球菌)，MRSA(メチシリン耐性黄色ブドウ球菌)ならびに多剤耐性緑膿菌に代表される耐性菌が生みだされ，臨床的に大きな問題となっている。このような問題を解決すべく，耐性機構の解明や薬理作用の解析といった基礎的研究やガイドラインやPK-PD理論の構築など臨床的なアプローチが進められている。1. 耐性肺炎球菌感染症の現況と対策市中感染症で最も重要な肺炎球菌は，元来ペニシリンに対する感受性がきわめて良かった。1990年ごろより，ペニシリン耐性菌が急速に増加し，現在では60%程度が耐性菌となっている。さらにわが国では，マクロライド耐性肺炎球菌も80%を占め，多剤耐性化が進んでいる。今後はニューキノロン耐性肺炎球菌を抑制していく努力が必要である。適切な抗菌薬選択には，原因菌推定が欠かせない。日本呼吸器学会市中肺炎ガイドラインでは，基本的に全ての患者に，外来であっても肺炎球菌尿中抗原検査を，入院の場合には，肺炎球菌に加えてレジオネラの迅速診断検査，グラム染色ならびに喀痰培養を推奨している。できるだけ簡便かつ迅速に原因菌を推定し，それに対応した治療を行うことが必要である。肺炎球菌と推定されれば，耐性菌を考慮した治療薬が選択される。しかしながら，耐性菌であっても注射用ペニシリンの高用量で十分治療可能であり，ペニシリン系薬を中心とした治療法が望ましい。経口抗菌薬で最も抗菌活性が高いのは，レスピラトリーキノロンであるが，安易な使用は耐性菌蔓延につながるおそれがあるので，症例は慎重に選択すべきである。“High dose—Short duration”の原則に基づく使用法が高い臨床効果と耐性菌抑制に貢献できる。耐性を抑制できる濃度である mutant prevention concentration(MPC)も重要な指標になる。最近では，real-time PCR や multiplex-PCR などの最新技術を用いて，肺炎球菌の検出と各種耐性遺伝子を同時に検出手法も開発されており臨床応用が期待される。耐性まで併せて診断できれば，適切な標的治療につながる。2. 最近注目されている耐性菌 MRSA は院内感染症の代表的な病原体であるが，市中感染型が報告されるようになった。これは MRSA が院内に留まらず，院外にも流出してきていることを示すものであり，きわめて深刻な問題である。ESBL(基質特異性拡張型βラクタマーゼ)産生菌の増加やインフルエンザ菌のキノロン耐性化なども市中感染症診療において大きな問題となっていくことが懸念される。これらに対してもガイドラインに基づく理論的抗菌薬選択について述べてみたい。3. 理論に基づく抗菌薬選択の実際従来抗菌療法は医師の経験に基づいた投与方法が主流であったが，最近では科学的に根拠を得た抗菌薬の投与方法が推奨されるようになってきている。耐性菌を誘導しない適正な抗菌化学療法を推進し，抗菌薬の有用性を保つことも大事である。講演では，症例を提示しながらガイドラインと理論に基づく抗菌薬選択について概説し，耐性菌感染症への治療戦略を考えてみたい

シンポジウム 11 ワクチン戦略をめぐる諸問題

司会のことば

国立感染症研究所 感染症情報センター

岡部信彦

ワクチンは、あらかじめ特定の感染症にかからないように、あるいは重症になることを防ごうとするために行われる。個人の健康を守ることがもっとも重要な目的であるが、ある疾患が社会全体に広がることを防ぎ、さらにはやがてその病気を人類から追放しようとするもの、次の世代の人々の健康を守ろうとするものなど、予防しようとする疾患によってその目的には違いがある。医療機関などにおいては、医療従事者自身が感染から身を守るため、そして自身が他への感染源とならないための手段としてもワクチンは重要な意味を持つ。医療経費という点では、医療行為に比較すれば1ないし数回のワクチン接種という簡単な作業で疾病の予防が可能であり、その費用効果は大きい。

わが国でも、ワクチンは多くの人々の命を救い、多くの人々の健康を守っている。しかし、わが国においてワクチンを取り巻く環境は良いとは言えない。研究、開発、許認可制度、副反応モニター、事故への救済、接種率、信頼感、医学教育の中での比重など、多くの問題がある。疾病が目の前にある時は、多くの人々はワクチンを求める。未だ発生していない疾患であってもそのインパクトの故に全国民にワクチンをという声が上がったりする一方、長年にわたり多くの人に使用されてきたワクチンが、因果関係は不問のまま接種後の重症有害事象のため突然中止になってしまったりする。

わが国では感染症が少なくなってきたが故に「その疾病を中長期的に見てどのようにコントロールすべきか」という議論が少なく、そのときの状況に流されやすい。つまり感染症対策の中長期戦略が乏しいように思う。今回のシンポジウムでは、世界のワクチン戦略、日本における状況、そして医療現場ではどのようなワクチンを求めているかなど、この分野のエキスパートであるシンポジストに問題点を提起して頂き、解決策を模索したい。

シンポジウム 11

ワクチン戦略をめぐる諸問題

1. 日本のワクチン戦略

国立感染症研究所 感染症情報センター

多屋馨子

現在、日本で接種されているワクチンは、生ワクチンが8種類、不活化ワクチン・トキソイドが14種類の計22種類であるが、近年、日本の予防接種制度は目まぐるしく変遷している。この中で、予防接種法に基づく定期予防接種のスケジュールに組み込まれて使用されているのは9種類である。一方、2008年12月現在、任意接種として国内で接種が可能なワクチンとしては、13種類があり、2008年12月から市販されたb型インフルエンザ菌ワクチン(Hibワクチン)が最も新しく導入されたワクチンである。しかし、海外では使用されているが国内ではまだ導入されていないワクチンが多数ある。国内で臨床治験が進行中あるいは終了しているワクチンも存在するが、安全で効果の高いワクチンについては、国内早期導入が望まれるところである。国内で導入されていても接種率が低く、まだ多数の患者発生がみられている水痘やムンプスなども定期接種化が望まれている。2007年の麻疹全国流行により、麻疹と風疹のワクチン戦略は大きく変化した。2008年4月1日より2013年3月31日までの5年間、中学1年生(第3期)と高校3年生(第4期)に相当する年齢の者に対して、2回目の麻疹・風疹ワクチンの接種機会が定期接種となった。定期接種は決して受けても受けなくても良いワクチンではなく、保護者は子どもに受けさせるよう努める義務が課せられている。また、本人ならびに保護者の負担軽減と接種を受けやすい環境作りの観点から、第3、4期の麻疹風疹ワクチンの接種に際しては、保護者同伴要件の緩和が盛り込まれ、混合ワクチンに含まれる一部の疾病の既往患者も混合ワクチンの接種が可能となるなど、少しずつ受けやすい環境作りも整えられている。予防接種の目的は、感染症から個人と社会を守ることであり、有効な予防接種が開発されているにもかかわらず、その感染症が多く発生しているのは残念である。制度があるから受けるのではなく、効果と副反応について十分理解した上で、個人と社会が感染症から守られて欲しい。国民1人1人が感染症について、またその予防について正確な知識を得ることができ、予防接種で予防可能な感染症は可能な限り予防できるよう正確な情報を届けたい。安全でより効果の高いワクチンの開発、国内導入にも期待しながら。

シンポジウム 11 ワクチン戦略をめぐる諸問題

2. 世界におけるワクチン戦略

新潟大学大学院医歯学総合研究科国際感染医学講座

鈴木 宏

一時感染症はすでの過去のものとして捉えられてきた状況は、この十数年前から新興・再興感染症との考えが導入され、再び脚光を浴びつつある。具体的には、MRSA、病原性大腸炎 O-157、SARS、そして最近は新型インフルエンザへの対策が最重要課題の一つとされている。対応策として、感染症の疫学調査を基にした種々の予防・治療対応がある。一つの手段として抗生物質や抗ウイルス薬があるが、期待される新薬の開発、そして市場への登場の時期を経て、あまり時間を置かずに薬剤耐性の問題が発生し、その対応に追われている。これらの事態に、様々な感染症へのワクチンが登場し、それらの役割が重要視されつつある。特に、ワクチン接種開始により、対象疾患の激減、薬剤使用の減少とあいまっての薬剤耐性株の減少が各地から報告されている。ワクチンの製造販売を考えると、欧米の数社が世界の市場の大部分を賄い、日本の会社の占める割合は極めて少ない。開発中、市場に出ているワクチンの種類としては、年齢的には小児用、大人用、老人用、対応疾患としては細菌感染やウイルス感染のみならず、アレルギーやガンと広範にわたる。ワクチン製造法としては、例えば鶏卵、マウスの脳などから細胞培養、分子生物化学的手法の導入が進行し、抗体を上昇されるために各種のアジュバントの開発、接種法としても注射以外に、皮膚からの浸透をと、様々な改善が行われている。ワクチン接種法においても、単一の疾患対応ではなく、何種類かの疾患へのワクチンを組み合わせた方法が、多数の疾患への対応法として急激な進展を示している。本シンポジウムにおいては、世界におけるワクチン戦略の現状を将来について述べる予定である。

シンポジウム 11

ワクチン戦略をめぐる諸問題

3. 医療現場が求めるワクチン戦略

独立行政法人 国立病院機構 東京医療センター 小児科

岩田 敏

ワクチンで防げる疾患はワクチン接種により防ぐべきであるのはいうまでもないことであるが、医療現場においては、施設内感染防止、職業感染防止の観点から、社会におけるワクチン戦略とはまた少し異なる考え方に基づいて対策を立てる必要がある。特に社会におけるワクチン戦略という点で諸外国と比べて遅れをとっているわが国においては、ワクチン未接種者の存在や、primary vaccine failure, secondary vaccine failure の問題から、従来小児期の疾患と考えられていた麻疹、風疹、水痘、ムンプス等の vaccine preventable disease に思春期・成人になってから罹患するケースも多く、医療現場におけるワクチン戦略の重要性が注目されているところである。

施設内感染防止、職業感染防止のために重要なワクチンとしては、前述の麻疹、風疹、水痘、ムンプスに対する弱毒生ワクチンに加え、インフルエンザ HA ワクチン、B 型肝炎ワクチンがあげられる。また最近では、やはり小児期に特有の疾患と考えられていた百日咳についても、思春期・成人の罹患者が増加しており、比較的軽微な症状の軽いこれら思春期・成人患者が感染源となって、感受性のある乳幼児が罹患することから、新生児や乳幼児を扱う医療現場においては、今後適切な施設内感染対策が必要になる可能性がある。一方今後問題となる可能性のある新型インフルエンザ対策として、社会におけるワクチン戦略と同時に医療現場におけるワクチン戦略を考えておく必要がある。

さらに実際に日常診療を行っている臨床医の立場としては、細菌性髄膜炎などの小児期の予後不良の重症疾患を予防するためのインフルエンザ菌 b 型 (Hib) や肺炎球菌に対する結合型ワクチン、小児が重度の脱水に陥りやすいロタウイルス性胃腸炎を予防するロタウイルスワクチン、子宮頸ガン・尖圭コンジローマの発症に関係するヒトパピローマウイルスの感染を予防するヒトパピローマウイルスワクチンなど、多くのワクチンが感染制御の目的で普及することを希望している。

本シンポジウムにおいては、感染制御に関わる臨床医の立場から、医療現場におけるワクチン戦略の問題点と対策について考えてみたい。