

## 【総 説】

## 化学療法学会 あすへの提言

## —第2部 抗菌薬開発にかかわる世界の動向—

紺野 昌俊

帝京大学名誉教授\*

(平成28年12月16日受付・平成29年1月26日受理)

抗菌薬の開発は世界的に限界に達しつつあるにもかかわらず、薬剤耐性菌の増加は感染症治療にさらなる脅威を与えている。2001年、米国CDCは“Combat Antimicrobial Resistance”と題する行動計画を発表した。Infectious Diseases Society of America (IDSA)も academiaの領域を超えて“Bad Bugs, No Drugs”なる“Call to Action”を掲げ、FDAや連邦議会に働きかけた。2012年、FDAは“GAIN Act”を制定した。しかし、承認された抗微生物薬の多くは、毒性や用法・容量から適応症例は限定され、きわめて高額な市販品となっている。

一方、本邦におけるシンポジウム“創薬を促進するための産官学連携”を拝聴した限りでは、厚生労働省(MHLW)所属のシンポジストの講演は現行の医療制度の「ほころび」を埋め合わせる政策を紹介することに精一杯で、創薬にかかわるお話にはいたらなかった。経済産業省(METI)のシンポジストの講演は、低分子の化学合成医薬品は輸入超過となっており、今後はバイオ医薬品の開発と海外への導出に力点をおくとの内容であった。その後、文部科学省・科学技術・学術審議会ライフサイエンス委員会(MEXT, Science & Technology council)からは「感染症に関わる研究体制の構築と人材の育成」が緊急の課題と指摘された。しかし、「脅威ある感染症や薬剤耐性化に対応する対策」は、厚労省や産経省がかかわる政策と合致しなければその解決の道は遠い。

このような状況の中、日本化学療法学会はどのような対応をすべきなのであろうか。確かにMRSAによる院内感染の全国的拡大に伴い、他の感染症関連学会と連携して行ってきた院内感染対策委員会は大きな成果を挙げた。しかし、200床以上とそれ未満の医療施設における発症率には未だに格差がみられる。この格差はガイドラインの発行や講演会を繰り返すことで縮められるのであろうか。Empiric therapyには抗菌薬の適正使用にそぐわない問題が含まれている。この部ではMRSA感染症についてのガイドラインを例にあげ、今後のガイドラインのあり方について述べた。

**Key words:** methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*,  $\beta$ -lactamase negative resistant *Haemophilus influenzae*, macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*, vaccination

## 第2部 抗菌薬開発にかかわる世界の動向 目次

I. 抗菌薬の現状を考える	532
1. 抗菌薬開発の動向	532
2. 多剤耐性菌の進化と新規開発抗菌薬誘導体との競り合い	533
3. 米国における新規抗菌薬開発の現況	533
4. 新規抗菌薬開発にかかわる学会会員の意識レベル	535
5. 新規抗菌薬開発にかかわる産官学連帯の反応	535
II. 抗菌薬療法と empiric therapy について考える	536
1. Empiric therapy に付き纏う宿命	536
2. 抗菌薬療法が背負う魔力	537
3. Empiric therapy と耐性菌	537

III. 日本化療学会の現況を顧みて考える .....	538
1. 日本化療学会にみられる特異性 .....	538
2. 新規抗菌薬の開発にみられるリスク .....	538
3. 多剤耐性菌の院内感染対策に追われた官学 .....	539
IV. 感染症にかかわるガイドラインについて考える .....	541
1. 多剤耐性菌と院内感染対策 .....	541
2. MRSA 感染症にかかわるガイドライン .....	542
3. MRSA 感染症の原点を探る .....	543
4. ブドウ球菌の変異を知るべきである .....	545
5. MRSA 感染症防止に何が必要か .....	547
文献 .....	547

【第1部は65巻3号(5月発行)掲載, 第3部は65巻5号(9月発行)掲載予定】

## I. 抗菌薬の現状を考える

### 1. 抗菌薬開発の動向

抗菌薬の開発に限界が見え始めているのは世界的な動向である。2013年, 米国の Center for Disease Control and Prevention (CDC) は「薬剤耐性の脅威にかかわる報告」<sup>1)</sup>として, Food and Drug Administration (FDA) が発表した“Center for Drug Evaluation and Research”にかかわる資料を引用して, 新規抗細菌薬の承認件数は1980年~1984年度の18件を境にして急速に減少し, 2010年~2012年には2件のみとなっていることに対して警告を発している。

参考までに本邦における抗菌薬開発の状況を, 承認の年度別に整理した図を Fig. 1 に示す。1940年代に多く開発された penicillin 系薬 (PCs) は1970年代を境に cephem 系薬に様変わりした。しかし, その cephem 系薬の開発もまた1980年代に maxim に達した後, 1990年代に急速に途絶えている。1980年代には quinolone 系薬

の開発が目立つが, quinolone 系薬の開発もまた2000年代を経て, 2010年代に突然に途絶えている。

抗菌薬の開発が急速に途絶えた理由を製薬企業の言に従えば, 新規抗菌薬の開発には多額の経費を必要とするが, 感染症に使用される期間は短く, 開発経費に見合う利潤は得られないことになる。その言い分は正しいとしても, その裏には次々と出現する耐性菌に対応する新規抗菌薬を既存の抗菌薬の derivative に依存するだけでは見出せずにいる現実も存在する。言うなれば, 1941年に Florey ら<sup>2)</sup>によってペニシリンの単離に成功して以来, 化学合成による抗菌薬の大量生産の時代は, 早くも60年を経て終焉に近づきつつあることを意味する。もっと正確に表現すると, 抗菌薬の化学合成は1959年に Batchelor ら<sup>3)</sup>によって6-amino-penicillamic acid (6-APA) の分離が成功して以来40年を経たところで, 既存の抗菌薬の derivative に依存する時代は過ぎつつあることである。

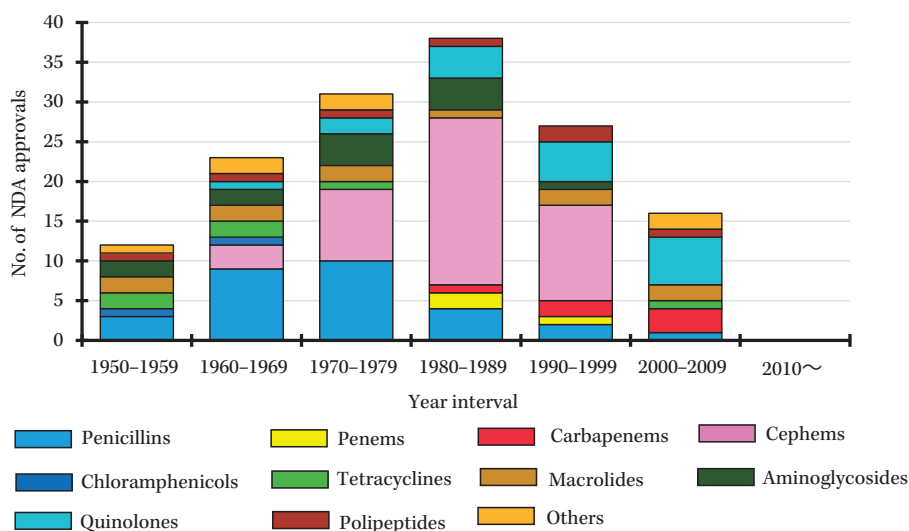


Fig. 1. Number of antibacterial new drug application (NDA) approvals vs. year intervals in Japan.

## 2. 多剤耐性菌の進化と新規開発抗菌薬誘導体との競り合い

ヒトの技術開発力や全世界人口の急速な増大に伴い、世界の生態もまた急速に進化の過程を歩みつつあることは事実である。この事実に対する懸念は、2001年にPalumbi<sup>1)</sup>によっても記されている。同年、米国CDCはFDAやNational Institutes of Health (NIH)と共同して“Combat Antimicrobial Resistance”と題する行動計画を発表<sup>5)</sup>した。その内容はSurveillanceから始まってPreventionからResearch, さらにはProduct developmentまでに及ぶ84項目にいたる膨大な行動計画である。しかし、この行動計画が米国において計画同様に実行されたのかは疑問もある。なぜなら、臨床から分離される細菌の多剤耐性化はあまりにも急速で、その急速に対応する新規抗菌薬の開発は米国においても成功していないからである。

米国のInfectious Diseases Society of America (IDSA)はその危機感をあらわに表現して、2004年に“Bad Bugs, No Drugs: As Antibiotic Discovery Stagnates, a Public Health Crisis Brews”なるキャンペーンを掲げ<sup>6)</sup>、抗菌薬未開発の現状を調査するとともに、それらの諸問題を解決するために、学会のアカデミーの位置をも踏み外してFDAや第110回連邦議会に対して働きかけている。その働きかけの実績は“Call to Action”として2007年のSpellbergらの報告<sup>7)</sup>に記されている。しかし、その働きは一筋縄では行かなかったようで、“Bad Bugs, No Drugs”に繋がるキャンペーンは“As Antibiotic R & D Stagnates”と様変わりしていることや、“Bad Bugs Need Drugs”とする逆説的な論文<sup>8)</sup>や“Bad Bugs, No Drugs: No. ESKAPE!”とする論文<sup>9)</sup>にも窺える。

2010年、IDSAはキャンペーン“Bad Bugs, No Drugs”を“Bad Bugs Need Drugs: The 10×20 Initiative”<sup>10)</sup>に切り替えている。つまり、そのキャンペーンを国内だけではなく、新しい抗菌薬を2020年までに10品目を世界的規模において開発を進めていくという目標に切り替えたことになる。さらに2011年にはIDSAのpublic policyとして、「細菌の耐性化との格闘: 命を救うための政策」と題する膨大な推薦政策<sup>11)</sup>を公開した。要するに、諸々の細菌は急速に耐性化し、それに有効な抗菌薬の開発は枯渇し、それに対応する製薬企業の体質もまた衰弱化し、その現状のなかで多くの人々の生命を救うためには、単なる産官学の共同作業のみならず、全国的な理解に基づく保健・医療政策が必要であるとするものであった。

## 3. 米国における新規抗菌薬開発の現況

2010年、米国下院議会の“The Committee on Energy and Commerce Committee”において“Generating Antibiotic Incentive Now (GAIN) Act.”が論議の対象として採り上げられ、2012年にFDAによってGAIN Act<sup>14)</sup>

が制定された。GAIN Actには①人類に脅威を与える耐性化した微生物に対応する新規抗菌薬の開発促進のために優遇措置を図る。②上記に適合するとして承認された新規抗菌薬には市場独占期間をさらに5年間延長することができるなどが含まれていた。正にIDSAが“Call to Action”として絶え間ない努力を重ねていたことが、米国議会に大きな影響を及ぼしたことに疑いのない法律である。

しかし、2014年前半までにGAIN Act 適合として承認された新規抗菌薬をFDA/GAIN Act/QIDP designationで索引したところでは、Table 1に示す品目は12品目である。その品目にはすでにFDAの承認を受けた薬剤も含まれるが、多くは過去において医薬品として開発困難と考えられた新規化合物質が、ベンチャー企業によって何らかの付加価値をつけて開発を試みているものである。また、MRSAに焦点を当てた皮膚あるいは皮膚組織感染症を目的とする物資も目立つ。しかし、その後のGAIN Actの動向を調べていくと、実に多くの化学合成品が多剤耐性化あるいは難治の感染症に対応する抗微生物薬として最近までの間に承認を受けている。それらの抗微生物薬の多くは従来の承認基準では開発困難と考えられていた物質で、その毒性や用法・容量から適応症例もまた限定されているのみならず、きわめて高額な市販品となっている。

FDAがGAIN Actを立法した根底には、現状の多剤耐性化をふまえて、これらの医薬品の投与によって重篤な副作用が生ずるとしても、そのなかの何人かの患者の救命に役立つのであれば承認するという理念がある。しかし、その理念には崇高な救命を目標とした窮余の政策であるとしても、そこに群がるベンチャー企業の姿勢には商魂の逞しさのみが先行しているとの感を抱かざるをえない。仮にリスクはあるが高額な医薬品を本邦で承認を得ようとしても、果たして米国で設定された高額な薬価は本邦の厚労省主導の設定制度のなかでも認められる薬価なのか、外資系を除く本邦の製薬企業が開発するには多くのバリエーションがあるに違いない。そこには薬価を民間の医療保険に依存する米国の医療制度との相違が存在する。いずれにしても、GAIN Actが真に必要なとしている次世代のユニークな新規抗菌薬の開発に対する引き金になるのか疑問を抱かざるをえない。

2013年、CDCは米国において脅威とする18種に及ぶ抗菌薬耐性細菌を、3段階のレベルに分けて発表<sup>1)</sup>した。それらの細菌はいずれもTable 2に示すように、高度医療が施行されている国々における免疫不全状態の症例が直面している事例や、開発途上国において突発的に出現した治療が困難な感染症の事例に関連する多剤耐性菌である。しかし、市中感染症として関連する耐性菌は14番目のdrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* (DRSP)と17番目のerythromycin-resistant Group A *Streptococcus*

Table 1. The QIDP<sup>a)</sup> designation drug, provided under the U.S. GAIN<sup>b)</sup> Act

Chemical compound	Development company	Drug discovery company	Clinical trial stage	Object disease	Administration
<u>Combination of Cephems and <math>\beta</math>-lactamase inhibitors</u>					
1 Cefazidime/Avibactam	Forest, AstraZeneca	Avibactam: Novoxel	Approval	cIAI <sup>c)</sup> , cUTI <sup>d)</sup> , pyelonephritis	iv <sup>e)</sup>
2 Ceftolozane/tazobactam	Cubist	Ceftalozane: Fujisawa	Approval	cIAI <sup>c)</sup> , cUTI <sup>d)</sup> , pyelonephritis	iv <sup>e)</sup>
<u>Tetracyclines</u>					
3 Eravacycline	Tetraphase	Tetraphase	Clinical trial stage	cIAI <sup>c)</sup> , cUTI <sup>d)</sup>	iv <sup>e)</sup> , po <sup>f)</sup>
4 Omadacycline	Paratek	Paratek	Clinical trial stage	ABSSSIs <sup>g)</sup> , CABP <sup>h)</sup> , UTI <sup>i)</sup>	iv <sup>e)</sup> , po <sup>f)</sup>
<u>Macrolides</u>					
5 Solithromycin	Cempra	Opteimer	Clinical trial stage	CABP <sup>h)</sup>	po <sup>f)</sup>
<u>Oxazolidinones</u>					
6 Tedizolid	Cubist	Toa $\rightarrow$ Trius	Clinical trial stage	ABSSSIs <sup>g)</sup> , HABP <sup>j)</sup> , VABP <sup>k)</sup>	iv <sup>e)</sup> , po <sup>f)</sup>
<u>Quinolones</u>					
7 Delafloxacin	Rib-X	Wakunaga	Clinical trial stage	ABSSSIs <sup>g)</sup> , CABP <sup>h)</sup>	iv <sup>e)</sup> , po <sup>f)</sup>
<u>Lipopeptides</u>					
8 Dalbavancin	Durata	Pfizer	Approval	ABSSSIs <sup>g)</sup>	iv <sup>e)</sup>
9 Surotomycin	Cubist	Cubist	Clinical trial stage	CDAD <sup>l)</sup>	po <sup>f)</sup>
<u>Glycopeptides</u>					
10 Oritavancin	Medicines	Eli Lilly	Approval	ABSSSIs <sup>g)</sup>	iv <sup>e)</sup>
<u>Antifungal Agents</u>					
11 SCY-078	Scynexis	Merck	Clinical trial stage	IFI <sup>m)</sup>	po <sup>f)</sup>
12 Isavuconazole	Astellas oharma	Roche	Clinical trial stage	IFI <sup>m)</sup>	iv <sup>e)</sup>

a) QIDP, Qualified infectious disease product; b) GAIN Act, Generating antibiotic incentive law act; c) cIAI, complicated intra-abdominal infections; d) cUTI, complicated urinary tract infections; e) iv, intravenous; f) po, per os; g) ABSSSIs, Acute bacterial skin and skin structure Infections; h) CABP, community-acquired bacterial pneumonia; i) UTI, urinary tract infections; j) HABP, hospital-acquired bacterial pneumonia; k) VABP, ventilator-associated bacterial pneumonia; l) CDAD, *Clostridium difficile*-associated diarrhea; m) IFI, Invasive fungal infections

Table 2. Various antibiotics immediately to be developed

Antibiotic resistance threats in the United States, 2013	
Microorganisms with a Threat Level of Urgent	
1. <i>Clostridium difficile</i>	2. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae
3. Drug-resistant <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
Microorganisms with a Threat Level of Serious	
4. Multidrug-resistant <i>Acinetobacter</i>	5. Drug-resistant <i>Campylobacter</i>
6. Fluconazole-resistant <i>Candida</i> (a fungus)	
7. Extended spectrum $\beta$ -lactamase producing Enterobacteriaceae (ESBLs)	
8. Vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i> (VRE)	9. Multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
10. Drug-resistant non-typhoidal <i>Salmonella</i>	11. Drug-resistant <i>Salmonella Typhi</i>
12. Drug-resistant <i>Shigella</i>	13. Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)
14. Drug-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i>	15. Drug-resistant tuberculosis
Microorganisms with a Threat Level of Concerning	
16. Vancomycin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (VRSA)	
17. Erythromycin-resistant Group A <i>Streptococcus</i>	
18. Clindamycin-resistant Group B <i>Streptococcus</i>	
The specific antibiotic resistance bacteria in Japan	
19. $\beta$ -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant <i>Haemophilus influenzae</i> (BLNAR)	
20. Macrolide-resistant <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (MRMP)	

にしかすぎない。これらの2菌種が世界中のすべての小児が、成長期において一度は罹患する病原細菌である。

ことに本邦においては、上記2菌種以外にも小児期に一度は罹患する19番目に記した $\beta$ -lactamase-nonproducing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* (BLNAR) と20番目に記した macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* (MRMP) もまた市中に広く浸淫<sup>13,14)</sup>している耐

性菌である。小児に必要な抗菌薬には注射薬ではなく、経口薬に大きな比重がかかっている。その経口抗菌薬に DRSP や BLNAR あるいは MRMP に有効な新規抗菌薬の開発もまた枯渇している。次代を背負う小児に必要な経口抗菌薬の開発に望みがないことのほうが、米国の CDC が必要とする18種の耐性菌に対する新規抗菌薬の開発よりも、本邦では遙かに重大な問題である。



#### 4. 新規抗菌薬開発にかかわる学会会員の意識レベル

2014年6月、福岡市で開催された第88回日本感染症学会/第62回日本化学療法学会・合同学会で「創薬促進のための産官学連帯」と題するシンポジウムが開催された。同年5月に感染症関連6学会の共同提言として「耐性菌の現状と抗菌薬開発の必要性を知っていただくために」が出され、この提言が企画と考えられた。しかし、前述した欧米の実情を顧みれば遅きに失した感を拭えない。また、シンポジストとして壇上に登られた学会、製薬企業、厚労省、および経産省の方々の講演を拝聴した限りでは、本邦の閉塞した抗菌薬開発の現状を深く掘り下げる論議にはいたっていないと感ずるものであった。

恐らく学会の意図は、本邦にあっても米国のGAIN Actと同様な制度を設定して、新規抗菌薬の開発を促進していただきたいとの願望にあったと理解したが、残念ながら米国のGAIN Actの実態をよく理解したうえでの論述にはいたっていないと感ぜられた。繰り返すが米国のGAIN Actの趣旨は、人類の生命の脅威となる耐性菌に対する抗菌薬の開発のために設定された制度で、本邦で必要としている市中感染症に関連する多様化した耐性菌の現状に鑑み、小児に必要な経口用抗菌薬の開発に特典を与えるものではなかった。仮に、このシンポジウムでの学会側の演者の発言の趣旨は本邦においてもGAIN Actが必要とするものであるとしても、その内容は化学療法学会の「創薬促進検討委員会」で論議を重ねてきた実際の意向を十分に反映したものではないと感ぜられた。

製薬企業側から委員として「創薬促進検討委員会」に参加しておられた方々の多くは営業にかかわる方である。つまり、営業の方々が「創薬促進検討委員会」のなかで暗黙に自問されていた本音は、①市販医薬品薬価の定期的な切り下げを止めてほしい、②市販医薬品の専売特許期間を延長してほしい、③適応疾患の拡大や用法・用量の変更の申請が困難であるというところにあったはずである。その根源には抗菌薬の新規開発が停滞している現状をふまえて、それぞれの製薬企業が抱えている既存医薬品をいかにして利益の拡大や維持に繋げられるかという解決策があるのかということにあったはずである。言うなれば、学会が意図とした「創薬促進検討委員会」とは直接関係のないことであったと解される。

その証拠は同年10月に開催された第61回日本化学療法学会東日本支部総会における「新規抗感染症薬のglobal development」と題する総会と同様なシンポジウムのなかでも論議されている。その際の会場からの多くの発言は「既存市販医薬品の適応拡大の難しさ」を、シンポジストとして参加された厚労省医薬食品局審査管理課の方に質問が集中していたことから明らかである。つまり、会場にある化学療法学会各位が関心を抱いているのは、創薬ではなく、目の前にある既存の抗菌薬の適

応の不備さを訴えることに終始していたことにある。言い換えれば、すでに新規抗菌薬の開発が途絶えつつある現状において、既存の市販抗菌薬が有する効能での足らざるものをいかにして補えるかという臨床の「ジレンマ」を裏書きしている現象とも思えるものであった。

#### 5. 新規抗菌薬開発にかかわる産官学連帯の反応

2014年開催の本学会総会の際の製薬企業の方のシンポジストの講演に戻ろう。その内容は、①本邦では多剤耐性菌に対するunmet medical needsがあることは認めるが、その緊急性は高くないというのが第1点であった。②もし、学会からの提言を受けて、創薬促進のためのconsortiumを考えるのであるなら東南アジア向けへの市場拡大があるとのことであった。言うなれば、製薬企業からのお話は本学会の「創薬促進検討委員会」が意図する「日本国内での医療の現状に対する製薬企業としての対応」を棚上げして、東南アジア向けの抗菌薬開発の問題にすり替えたものであった。本邦の医療現場におけるニーズよりも利益優先という本邦製薬企業経営陣の本音があからさまに示されたものであった。言うなれば、本邦の医療の現状に対しては、本邦の製薬企業は無策あるいは見て見ぬ振りをしているとしか思われないものであった。

医療の現場で営業に従事されておられるMR達にとっての問題は、院内感染対策委員会が活動している医療施設においては、vancomycinや第三・第四世代cephem系薬あるいはcarbapenem系薬の適正投与に関してはコントロールがされているにもかかわらず、その片側でtazobactam/piperacillin合剤のみが一人勝ちしている医療の現実に対して他社のMRは手を拱いて居らざるをえない現状や、*S. pneumoniae*や*M. pneumoniae*にmacrolide系薬耐性菌が蔓延していることを知りながらも、尚且つmacrolide系薬の市販に依存しなければならない現状や、さらには自社製品のみならず他社のジェネリック薬品も販売することによって、漸く営業利益の帳尻を合わせている現状を、製薬企業の幹部の方々はどのように受け止めておられるのか、少なくとも、現状における製薬企業としての本音を披瀝していただかなければ、本邦での「創薬促進検討委員会」の目的は達せられない。

厚労省のシンポジストの方の講演は、現行の医療制度の「ほころび」を埋め合わせる政策を紹介することに精一杯で、創薬にかかわるお話にはいたらなかった。本邦の国民皆保険という医療制度は国民にきわめて多くの福音を与えたのみではなく、まるで砂糖のお山に群がるように製薬企業や医療機関にも多くの福音を齎したはずである。それは皮肉に表現すれば正に「世界に冠たる医療保険制度」であることを否めない、しかし、戦後70年も経過すれば、その制度に破綻が生じていることは自明のことである。いかに「ほころび」を繕っても、現行の

医療保険制度そのものに視点を変えた政策を加えなければ、国が負担する出資が増大するのみではなく、国民が負担する出資をも増大する。現状で、その「ほころび」を修復することは、もはや不可能である。

経済産業省のシンポジストからの講演は、国の産業経済を支えていく基本的な姿勢を示されたものであった。つまり、国家レベルでの視点から言えば、低分子の化学合成医薬品は輸入超過の現状で、その改善もまた望み薄い。そのため今後の対策としてはベンチャー企業によるバイオ医薬品の開発と、それら製品の海外への導出に力点を置くということであった。その趣旨は国の経済原則から割り出されてくる正論である。しかし、その延長上には抗菌薬の開発もまた「切り捨てご免」にも繋がる感を否めない。

一方、2016年8月にあって、日本感染症学会事務局から文科省科学技術・学術審議会ライフサイエンス委員会から発表された「感染症研究の今後の在り方に関する検討会」と題する報告書（以下、単に報告書と略す）が筆者の許に送られてきた。報告書は多岐にわたって本邦の感染症にかかわる問題点を指摘したもので、その労作の妥当性には敬意を表する次第である。しかし、その内容については筆者が本誌の第1部 緒言と概説 I. 緒言において記してきた社会情勢の変化とともに本邦における国民皆保険に依存する医療制度の変遷から生じた医学教育の「歪み」であることまでを記すにいたっていない。

報告書は、国境を超えた脅威となる感染症、あるいは薬剤耐性化に対する感染症研究の強化とその方向性を示したもので、「感染症に関わる研究体制と人材の育成」は緊急の命題であると指摘している。それは同感である。しかし、報告書が冒頭に記す「脅威ある感染症や薬剤耐性化に対応する問題」は文科省の政策のみでは解決できないことである。今後この報告書に基づいて文科省ではいかなる予算が組み込まれるのか、本来は厚労省や産経省がかかわる政策と合致しなければ、一朝一夕には解決の道に到達するのは程遠いと思わざるをえない。本邦の縦割り行政に思いをいたさざるをえないことも実感である。

以上が、本学会が企画したシンポジウム「産官学提携に関わる創薬促進」に対する産官の対応である。この現状をふまえて、本学会は何をなすべきなのだろうか。本邦の現状を顧みれば、すでに多くの製薬企業は抗菌薬の開発からは撤退している。現状でも抗菌薬の開発に携わっている企業は数社にすぎない。加えて、それぞれの製薬企業で抗菌薬の研究に従事していた研究者の多くも定年退職しておられる。あるいは当時若かった研究者は他の部署に配置換えされている。この現状をふまえても、一つの企業内で再び抗菌薬の開発を手掛けようとするには、今後少なくとも10年を必要とする。本学会

が企画した創薬にかかわるシンポジウムは、開催するには遅きに失したと冒頭に記した所以である。

ヒトにかかわってきた微生物が急速に耐性化しつつある現状において、新規抗菌薬の開発は望み薄である。今日まで化学療法学会が現医療体制のなかで抗感染症薬としての大きな力を発揮していたことは確かである。しかし、今後とも同様な力を学会が維持していくことは難しい。現状では市販の既存抗菌薬の抗菌活性をいかにして医療の現場で保つことができるという対策とともに、新たな視点に立った抗感染症薬の開発に力を与える活動を開始することが必要である。それが本学会の義務であろう。

## II. 抗菌薬療法と empiric therapy について考える

### I. Empiric therapy に付き纏う宿命

「Empiric therapy に付き纏う宿命」という奇妙なサブタイトルを掲げた。Empiric therapyこそが細菌耐性化の原点と考えるからである。抗菌薬療法の原点は、迅速に診断するとともに起炎菌をいち早く見出して、起炎菌に最も適する抗菌薬をいち早く投与することにある。しかし、致命度の高い感染症に対しては起炎菌を見出す以前に empiric therapy として抗菌薬が投与されることがある。もちろん empiric therapy が確立されるには、その抗菌薬を用いられることによってきわめて優れた臨床効果が得られるという信頼できる evidence が前提となる。しかし、きわめて有効な抗菌薬が広く知れ渡るにつれて、往々にして起炎菌の検索が省かれ、短絡的にその抗菌薬が投与されるようになる。ことに、その抗菌薬が広く市場に供給され、入手することが容易となるに従って、その事例が増えてくる。それはヒトが生み出す自然の成り行きと言うべきかもしれないが、こと感染症にかかわる抗菌薬については、耐性菌増加の要因となる。

この他に感染症にかかわる empiric therapy には診断の過誤も伴う。例えば、1908年に髄膜炎菌性髄膜炎に対する抗血清は Flexner によって世界の国々に供与され、1,300名の患者に効を奏した（救命率：約70%）報告<sup>15)</sup>はよく知られているが、爾来同抗血清は empiric therapy として推奨され、インフルエンザ菌性髄膜炎にも投与され、悲惨な状況にいたった症例も少なくない。それらの症例には、髄液のグラム染色鏡検だけでも実施されていれば救命できたと思える症例も含まれる。

Empiric therapy とかわる耐性菌の出現は1935年に最初の化学療法剤として登場した Sulfa 剤 (SA) の際にもみられている。SA は Domack や Trepouel らによって *Streptococcus* の発育を抑制すると発表<sup>16,17)</sup>され、その翌年に Colebrook らによって産褥熱の患者に投与して救命しえたとする報告<sup>18)</sup>に始まる。続いて *S. pyogenes* による丹毒に対する比較試験<sup>19,20)</sup>において救命率が4%（当時の死亡率は約10%）に改善されたと発表され、1940年には *S.*



pneumoniaeによる大葉性肺炎を対象にした血清療法との比較試験<sup>21)</sup>(抗血清療法における死亡率30%が、SA投与による死亡率は10%に有意に減少)において画期的な報告も行われている。しかし、時を経ることもなく起炎菌の検索もされずに日常の感染症のなかで empiric therapy として繁用されるにいたっている。

その理由には、SAにはさまざまな誘導体が次々と各製薬企業によって開発され、医師が処方すれば市中の薬局から容易に入手できることになった経緯も交絡する。例えば、耳鼻咽喉科医 Hauser<sup>22)</sup>はSAが市販され始めた3年後には、小児の急性中耳炎に対して90%の医師がSAを処方するにいたっている。さらに、その58.5%には細菌検査は実施されていないとも記されている。当時のSAの出現は医師にとってはきわめて魅力のある治療法で、化学療法の流行を止めることはできなかったと言わなければならない。

## 2. 抗菌化学療法が背負う魔力

SAの臨床での活用が広がるに伴いSAにかかわる基礎的な検討が基礎的医学者の間に急速に広がっていったこともまたヒトの成り行きであろう。その最大の論議はSAの抗菌活性は peptone や yeast extract のみならず動物組織中に含まれる coenzyme によっても阻害<sup>23,24)</sup>されるところにあった。阻害作用と耐性菌出現の問題が混同されたこともあったが、やがてレンサ球菌、ブドウ球菌あるいは大腸菌等のほとんどの細菌において容易に試験管内実験で耐性化すると報告<sup>25)</sup>されている。時を同じくして臨床においての *S. pneumoniae* による感染性心内膜炎の患者から高度耐性菌が検出されたとする報告<sup>26)</sup>や、*S. aureus* においても高度耐性化した菌の報告<sup>27)</sup>が次々と出されるようになっていった。

Fowler ら<sup>28)</sup>は1941年に急性中耳炎にSAを投与することについて、次のような疑問を投げ掛けている。急性中耳炎治療の原則は発症初期における鼓膜切開術が重要で、鼓膜穿孔の自壊により耳漏が流失した症例についてはSAを投与しなくても、35%は1週以内に耳漏は消失し、80%は4週以内で消失している。加えて、SAを投与した症例においても、乳突洞炎が悪化して切開術を施行した症例が9%(対象例15%)に認められている。このような evidence を勘案すれば、通常の急性中耳炎に対してSAを投与する必要はないのではないかと記している。また、その片側でSAの投与量が十分でない例や、SA投与中に鼓膜穿孔が生じて耳痛が消失して投薬を中止した例もあり、SAの静菌的作用を考慮すれば、SAの投与が必要な際には2回は培養と血球算定を施行し、SAの十分量を5回~12回に分割して投与することが望ましいと記している。しかし、十分量とはどの投与量を指すのか、投回数や投与期間もまたいかほどが適正なのかという明確な指針は示していない。この適正投与にかか

わる指針もまた、今日においても論議されるPK/PDあるいはコンプライアンスにかかわる問題である。

Fowler ら<sup>28)</sup>の記述は正に抗菌薬療法に対する基本的な姿勢を示すものであった。しかし、それらの警告は広がることもなく、遵守されるにはいたらなかった。前述したようにSAは当時の医師や製薬企業達にとっては魔法ほどの魅力ある医薬品で、SAの各種誘導体の急速な開発とともに臨床のなかに浸透していった。しかし、程なくSAの耐性化は進み、例えばSA耐性赤痢菌は本邦においても1951年には80%<sup>29)</sup>に達し、化学療法は臨床の壁にぶつかってしまったことはよく知られている。

## 3. Empiric therapy と耐性菌

前述したことであるが、1941年にFlorey ら<sup>2)</sup>はペニシリンの単離に成功し、1943年にはpenicillin G (PCG)の大量生産が始まり、そのPCGは第二次世界大戦敗戦翌年の1946年には本邦に導入された。同年にstreptomycin (SM)<sup>30)</sup>も抗結核薬として本邦に導入されている。加えて1950年にはtetracycline (TC)系薬<sup>31)</sup>やchloramphenicol (CP)系薬<sup>32)</sup>、さらに1955年にはerythromycin<sup>33)</sup>も市場に登場してきた。ただし、これらの抗菌薬は本邦特有の国民皆保険制度の枠組みに組み込まれ、当時の経済状況に合わせて対象とすべき疾患や、用法・用量は厳格に示されていた。しかしながら、世界の情勢はすでにこれらの抗菌薬を母核とした新規誘導体の化学合成が進み、それにつれて本邦の製薬企業もまた化学合成に参入し、多様な抗菌薬が市場に出回るようになっていった。

つまり、本邦における多種・多量な抗菌薬の市場への参入は、当時の経済状況の好転に伴って国民皆保険の医療制度で活用され、添付文書には適応疾患は明記されていたとしても、その他の多くの疾患に暗黙のままに使用される方向に次第に移行していったということである。その反面、抗菌薬にかかわる医療費が増大するにつれて、細菌検査にかかわる培養や諸検査もまた重複する経費として削減の対象となり、これもまた次第に省略化され empiric therapy として使用されるようになってきたのも当時の実情である。このような医療制度の変遷には、抗菌薬の臨床効果と本邦の経済状況の好転に裏打ちされたものであることに相違ないが、その反面、感染症の病像もまた日和見感染症などに変貌し、起炎菌もまた多様性と耐性化を伴い、不適当な抗菌薬が繁用される症例や長期投与の症例が生じてきたことも事実である。

今にして考えれば、起炎菌の確定や推定にかかわる迅速診断法や適正投与にかかわる抗菌薬の情報が瞬時に判断できる検査法が早急に開発されていたならば、今日の広範な耐性化という事態に直面することは避けられたのかもしれない。

極言すれば、化学療法が始まって以来100年を経過しても、未だに細菌培養と感受性測定の結果を得るには最

低限2日を必要とすること、さらには起炎菌を特定できない複雑な感染症が増加してきていること、加えて薬剤感受性の測定にはMICという生物学的測定に未だに依存しなければならない現状については、感染症関連の研究者として恥じなければならないことである。最近、いくつかのウイルスについては鼻咽腔粘膜を用いて迅速に診断する検査法が導入され、empiricな抗菌薬の投与を省くことに役立っているが、細菌の迅速検査法については未だである。いくつかの特異的な細菌についても迅速測定法が検討されているが、その感度や特異度については明示されているものもあるが、臨床での起炎菌としての的中率（精度）については、曖昧のままに終わっている。

病原微生物にかかわる迅速検査法については、特定の病原微生物のみを検出する方法と、複数の病原微生物を網羅的に検出する方法もある。なぜなら重症の肺炎や髄膜炎などにおいては、原因となりえる可能性の高い微生物を網羅的に迅速に検出する必要がある場合もあるからである。さらには検出された微生物に対する薬剤感受性を迅速に診断できる方法も必要である。その意味ではpolymerase chain reaction (PCR)を活用すれば、ウイルスをはじめとする起炎微生物が網羅的に選定されるとともに薬剤耐性遺伝子の有無をも含めて同時に検出できる検査法が望ましい。これらのすべての検査を検査開始後4時間で達成できる方法<sup>30</sup>がHamano-Hasegawaらによって発表されたことは注目に値する。ただし、特許の関係上臨床検査法として適用されないままにあることはきわめて残念である。発症初期においてウイルス感染の有無とともに細菌重感染の有無をも判定できることができれば、抗菌薬のempiric therapyもまた避けることが可能である。このこともまた細菌の耐性化防止に大きく役立つはずである。

### III. 日本化療学会の現況を顧みて考える

#### 1. 日本化療学会にみられる特異性

前述したようにPCGやSM、TC系薬やCPなどの各種抗菌薬は、1946年第二次世界大戦敗後の1年目の本邦の混乱が続く社会情勢のなかで導入された。そこには、いち早く設立されたペニシリン学術協議会（同年日本抗生物質学術協議会：抗生物質学協に改変）の努力が介在する。敗戦直後の本邦には結核、赤痢、サルモネラ症、ジフテリア、猩紅熱および百日咳が猖獗を極めていた。しかし、世界の情勢はすでにSA耐性赤痢菌は蔓延し始め、SA/PC/TC耐性ブドウ球菌も増加の傾向にあり、SA/TC耐性A群溶連菌もまた増加の兆しにあった。本邦もまた同様でその洗礼を受けることになった。

これらの耐性菌を受けて、製薬企業はそれらの抗菌薬を母核とした化学合成によって新規誘導体を次々と開発し、世界の市場に次々と導入されていった。それらの新

規開発品を本邦に導入するには本邦での治験を確立することも急務で、戦後7年目に当たる1953年に日本化学療法学会（日本化療学会）が設立された。

日本化療学会が目的としたことは、本邦に導入される抗菌薬の作用機序や臨床への応用を広く追及し、化学療法法の進歩と普及を進めることにあった。しかし、日本化療学会が第一回総会に際して採り上げた特別演題は「薬剤耐性獲得と阻止の機序」と題する東京大学細菌学教授の秋葉朝一郎先生による基礎的な講演であった。つまり、学会は新規導入抗菌薬の臨床評価に視野を置いた目的のみならず、当時すでに社会的な問題となっていた赤痢菌やブドウ球菌の耐性化もまた無視できないという二面性を有していたことになる。しかし、現実には製薬企業は次々と出現する耐性菌に対応する新規抗菌薬の開発に精力を注ぎ、日本化療学会もまた新規抗菌薬の本邦での臨床評価に多くの精力を費やすことになっていった。この際、あえて言うなら、秋葉先生の講演にあった薬剤耐性獲得阻止に対応する研究は蚊帳の外に置かれてしまったと言ふべきであろう。

#### 2. 新規抗菌薬の開発にみられるリスク

化学療法学をさらに進化させるには、臨床微生物学を含む臨床医学から生じた諸問題に沿って、薬理学と創薬学もまた常に進化させなければならないのは当然のことであった。しかし、新たに出現する耐性菌に対応する新規抗菌薬の研究は必然的に製薬企業間の競争を招き、その機密性を保持するために新規抗菌薬の公開は臨床での評価が可能となった段階において初めて公開されるようになっていった。

例えば、1961年にThe International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)が設立された事情にも、それを垣間見ることができる。1946年PCの化学合成に成功した後、FDAは米国学術研究会議とともに新規抗菌薬の開発にかかわるシンポジウムを毎年開催することを企画するのみならず、工業微生物学協会にも同様な会議の開催を後援してきた。当然のことながら、その間に参画する特定の製薬企業のみが恩恵を受けるなどのスキャンダルが生じ、新規抗菌薬の治験にかかわる倫理性もまた社会的な問題として生じてきた。

これらの問題をも含めて、American Society for Microbiology (ASM)はICAACとして化学療法（癌化学療法を含む）を広く12の部門に分けて演題を募集し、発表・討論する会議を設定した。その第一回会議には880名の科学者が参集して157題の演題を3日間にわたって異例とも思える熱心な討議が行われた。それがICAACの始まりである。つまり、化学療法について創薬学から薬理学に加えて臨床医学から臨床微生物学までを含む世界の研究者が一同に会することになったが、その反面ICAACには新規開発化学療法剤にきわめて大きな比重



を有することになったことは否めない。

それに伴い日本化療学会はICAAC等で論議された後の新規開発抗菌薬について本邦での臨床評価を行う受身の学術団体に变身していったことも否めない。本邦の製薬企業が創出した新規抗菌薬であっても、その販売勢力を世界に広げるなら、ICAACの場で評価を受けたほうが合理的である。しかし、開発企業や大学等において創出にはいたらない化合物の開発にかかわる動物実験や試験管内実験の本邦の研究発表や討議をする機会が少なくなってきたもまた事実である。それらの発表のなかには次世代の新規抗菌性物質の開発にかかわるヒントになる事象も含まれていたかもしれない。

本邦の化学療法関係学会で次世代の新規抗菌性物質の開発のヒントになるような発表や討議はきわめて少ない。秋葉先生の薬剤耐性獲得阻止に対応する研究に類する研究が本学会において発表されたのは、efflux pump阻害剤の研究やbacteriocinによる病原細菌の定着防止にかかわる研究、あるいはlactoferrinなどの殺菌性物質にかかわる研究などにすぎない。

化学療法がヒトあるいは動物に应用されるに従って、人類を含め地球上に生存するあらゆる微生物や環境に与える変化を把握することはきわめて大切なことである。しかし、それらの研究成果をふまえて、感染症を未然に防ぐ手立てとともに、その経験を次世代に繋がる抗感染薬開発に繋ぐものでなければ、疫学的研究もまた単なるretrospectiveな事業にすぎない。地球上に生物が存在する限り感染症は絶えることはない。少なくとも化学療法学を含む感染症に関連する学術団体においては、耐性菌の状況等にかかわるretrospectiveな解析や警告あるいは講習会を開催することが事業の主体ではなく、耐性菌の現状を打破する新しい抗菌薬の進歩に繋がる事業も進めていかなければ、その学術団体の存在そのものが失うことになることを明記すべきであろう。

### 3. 多剤耐性菌の院内感染対策に迫られた官学

現在の日本化療学会が行っている主たる事業を顧みると、①学術集会を総会と東日本、西日本の支部総会で開催すること、②医師・歯科医師および薬剤師を対象にして抗菌薬の適正使用にかかわる認定制度を講習会として開催すること、③院内感染対策として活動的な働く専門医を養成するための講習会を開催すること、④その片側で抗菌薬適正使用にかかわる各種ガイドラインを刊行すること、⑤ICD制度協議会主催の公開セミナーを共催していること、⑥4学会合同のセミナーを厚労省は他の感染症関連団体との共催に尽きるようである。

上記の事業を遂行するために各種委員会が設置され、常時活動することが要求され、過去の学会に比しては遥かに多くの事業を抱えている。しかし、これらの事業のなかに、日本化療学会が近い将来や未来を見据えての前

向きの事業に該当するものがあるのだろうか。少なくとも諸々の微生物の耐性化が進行している現状を日本化療学会として打破していこうとする気迫に満ちた事業は見当たらない。

事業の拡大に伴って学会に加入する会員が増加してきたことは同慶の至りである。しかし、それらの会員のなかには学会の認定や専門医の資格を得ることを目的のみとした入会者が混在することを否めない。その証拠に総会や支部総会開催のたびに応募する演題の締め切りが延長するアナウンスは何回も繰り返されている。加えて応募演題の多くは症例報告で、将来の化学療法を見据えての報告はほとんど見当たらない。症例をまとめて発表することは、感染症に対する経験を積み重ねるためにもきわめて大切なことである。しかし、それらの発表が共有するものでなければ、抗菌薬の適正投与や感染防止策に繋がらない。また、講習会を開催するだけで、聴衆者が聞き取るだけでは、全国の医療関係者に抗菌薬の適正投与を浸透させる事業には遠く及ばない。

参考までに多剤耐性菌や院内感染対策として、厚労省が行ってきた政策のみならず、感染症関連学会が行ってきた主な事業をTable 3とTable 4に記した。厚労省の主たる政策は黒字で、感染症関連学会の主たる事業は青字で、新規抗菌薬の製造承認や新しい耐性菌の出現や院内感染として社会的に広く報道された事象を赤字で記した。これらの出来事を時系列に並べると、多剤耐性の出現や院内感染例が社会面にセンセーショナルな報道がされるにつれて、国の政策や事業がエスカレートしてきたと読み取れる。しかし、これらの時系列の出来事のなかに将来に向かっての多剤耐性菌に有効に働く抗感染薬の開発にかかわる政策や事業を見出すことはできない。

厚労省や感染症関連学会が多剤耐性菌とその院内感染対策に本格的に活動し始めたのは、1982年に本邦でmethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) による院内感染<sup>35-37)</sup>が全国的に広がり、その警告が発せられたからである。その誘因は同じ効能を有する第二、第三世代cephem系薬が本邦でほぼ一斉に承認されたところにある。それらの製剤がほぼ一斉に全国の医療施設で感染予防等の目的で投与されたことによって発症した疾患であることは明らかである。その論議は、日本感染症学会や日本化療学会をはじめ、1985年に発足した日本環境感染学会のなかでも繰り返し行われた。ただし、誤解がないように記しておくが、日本環境感染学会はMRSAのためにのみ設立されたのではない。広く社会の変動に伴う感染に対応するには何が必要かということ論議されるために設立されたものである。

本邦でMRSAによる院内感染が盛んに論議された1980年代は、欧米においては多様な基質特異性を有する拡張型 $\beta$ -lactamase (ESBLs) が論議<sup>38)</sup>され始めていた。本邦にもESBL産生菌が存在することが発表<sup>39)</sup>されたの

Table 3. Movement toward the measure against MDR organisms and new antimicrobial drugs development in Japan (1)

Year	Item	Glossary of abbreviations
'82	<b>MRSA detected from blood spreads all over the country.</b>	ESBLs, extended-spectrum $\beta$ -lactamases
'85	<b>JSIPC establishes.</b>	ICD, Infection control doctor
'86	<b>ESBL producing bacterium is detected in Japan.</b>	ICU, Intensive care unit
'87	MHW undertakes the special research enterprise for a hospital infection.	JAID, The Japanese Association for Infectious Diseases
'90	<b>MHW approved arbekacin</b> <b>JSCM establishes</b> <b>JSIPC publishes "hospital infection prevention guideline"</b>	JANIS, Japan Nosocomial Infection Surveillance
'91	MHW notifies "prevention of the hospital infection in health-care facilities." <b>MHW approved vancomycin for intravenous injection</b>	JMA, The Japan Medical Association
'92	MHW announces the guideline of "prevention of a hospital infection." 1) Health-care facilities establish "the infection control committee." 2) Disinfection of fingers, sterilization of medical device, etc.	JSC, Japanese Society of Chemotherapy
'93	MHW notifies about "the maintenance in health-care facilities for infection control prevention." 1) Thoroughness of the directions for an antibacterial drug 2) Education and training in connection with nosocomial infection prevention 3) Maintenance of the negative air pressure for single-patient room, or hand-washing machines 4) Hold infection-control programs for medical doctors and nurses.	JSCM, The Japanese Society for Clinical Microbiology
'94	MHW started the consultation window for infection control. MHW published "Manual of the antibacterial drug therapy" by JMA edit.	JSIPC, Japanese Society for Infection Prevention and Control
'95	<b>JAIS launched "Board Certified Physician in Infection Control."</b>	MDR, Multi-drugs resistant
'96	MHW installed additional reimbursement for infection prevention (5 per day). <b>VISA was detected in Japan.</b> <b>VRE was detected in Europe and America.</b>	MHLW, Ministry of Health, Labour and Welfare
'97	MHW announces "the expert meeting on the measure against drug resistant bacterium." 1) Antibacterial drug proper administration standards 2) Establishment of the system to surveillance 3) Training of medical doctor, pharmacist, nurse, and medical technologist well-acquainted with an infectious disease The "National Institute of Health" was reorganized by "National Institute of Infectious Diseases."	MHW = Ministry of Health and Welfare
'98	The Infectious Diseases New Law was enacted by MHW.	MRSA, Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
'99	The reorganization of IDWR was performed with enactment of a new infectious disease new law. <b>JAID included pharmacists and medical technologists in infection-control programs.</b> <b>The ICD system was inaugurated by the ICD system conference.</b>	VISA, Vancomycin-intermediate <i>Staphylococcus aureus</i>
'00	MHW made additional reimbursement for infection prevention the cut to health-care facilities in which infection control committee is not working. MHW installed "JANIS" and expanded the indication to ICU, all the laboratories, and all the wards. <b>MHW approved teicoplanin</b>	VRE, Vancomycin-resistant enterococcus
'01	MHW is reorganized by the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW). <b>JAID/JSC publishes "Manual of antibacterial drug use" together.</b> <b>JSIPC started the system of recognizing the education hospital for healthcare-associated infection.</b>	

Note; Text in black, Announcement from MHLW. Text in blue, Events in academic societies, Text in red, MDR organisms-related occurrence

は1986年である。厚労省は1987年に特別研究事業として「院内感染症の現状と対策に関する研究」をまとめ、その結果を1991年に健康政策局指導課長名で「医療施設における院内感染の防止について」として通知している。以来今日まで一貫して行ってきたことは多剤耐性菌出現にかかわる突発的な事象が発生するたびに「院内感染対策」を次第に強化してきたことに尽きるようである。それでも厚労省が2012年に「院内感染対策」を「地域環境感染予防対策」にまで拡大してきたことは評価されるべきであろう (Table 3, Table 4 参照)。ただし、その実

効性には多くの問題がある。

なぜなら、その間に生じた人類の脅威となる多剤耐性菌に対応する抗菌薬として承認されたのは赤字で記した arbekacin (1990年), vancomycin 静注剤 (1991年), teicoplanin (1998年), linezolid (2003年), daptomycin (2005年), tigecycline (2005年), piperacillin/tazobactam (2008年), および tebipenem (2009年) の8剤で、抗MRSA薬として6剤、一部のESBLs産生菌に対応できる薬剤として1剤、およびDRSPに対応できる薬剤としての1剤のみである。果たして、これらの新規承認抗

Table 4. Movement toward the measure against MDR organisms and new antimicrobial drugs development in Japan (2)

Year	Item	Glossary of abbreviations
'02	MHLW expanded "hospital infection surveillance" to operating theatre and NICU.	ICT, Infection control team
'03	MHLW released the report of "the well-informed persons meeting for infection control." MHLW added amendment to Infectious Diseases New Law. MHLW approved linezolid	GNB, Gram-negative bacilli JACP, Japanese Antimicrobial Chemotherapy Physician
'04	MHLW has arranged infection-control-doctor to "advanced treatment hospital." MHLW reported the result of the antibacterial drug reassessment. JSCM launched the system of recognizing clinical microbiological technologist.	JAID, The Japanese Association for Infectious Diseases JANIS, Japan Nosocomial Infection Surveillance
'05	MHLW changed again the law for infection-control-and-prevention in healthcare-facilities. MHLW approved daptomycin MHLW approved tigecycline JAID/JSC publishes "Guideline of antibacterial drug use" together.	JSB, Japanese Society for Bacteriology JSC, Japanese Society of Chemotherapy
'06	MHLW renewed "additional reimbursement for infection prevention." JSCM launched the system for "Infection Control Microbiological Technologist (ICMT)."	JSCM, The Japanese Society for Clinical Microbiology
'07	MHLW emits warning to occurrences of hospital infection by VRE-and-MDRP in health-care facilities. MHLW updated the system of JANIS. JSC launched the system for "JACP and FelLow of JACP." JSC performed the seminar for "continuing education for antimicrobial stewardship."	JSIPC, Japanese Society for Infection Prevention and Control
'08	MHLW notified "thoroughness of nosocomial infection prevention about MDR <i>Acinetobacter baumannii</i> etc." The case of the hospital infection by <i>A. baumannii</i> was reported in Japan. MHLW approved piperacillin/tazobactam JSC launched the system for "Japanese Antimicrobial Chemotherapy Pharmacist."	MBL, Metallo-beta-lactamase MDR, Multi-drugs resistant MDRP, Multi-drugs resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
'09	MHLW approved tebipenem JSIPC announced the guideline for "the vaccine for nosocomial infection prevention."	MHLW, Ministry of Health, Labour and Welfare
'10	MHLW announced about "NDM-1-producing MDR-organism." MHLW newly set up the duty of ICT into the "additional reimbursement for infection prevention." MHLW notified again "hospital infection by <i>A. baumannii</i> in Japan." The case of the hospital infection by <i>A. baumannii</i> in Japan was reported again. Four academic societies (JAID, JSC, JSIPC, and JSCM) performed the joint proposal about "MDR <i>Acinetobacter</i> infectious disease."	MRSA, Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> NDM-1, New Delhi metallo-beta-lactamase NICU, Neonatal Intensive Care Unit
'11	MHLW decided to publish JANIS periodically. MHLW announced the connection procedure at the time of MDR-Bacterium being detected.	Six academic societies, JAID, JSC, JSIPC, JSCM, JSB, and PSJ
'12	MHLW established "additional reimbursement for infection prevention regional collaboration" etc. newly. JAID and JSC published "the JAID/JSC guide to clinical management of infectious disease, 2011."	VRE, Vancomycin-resistant enterococcus
'13	MHLW announced the connection procedure at the time of MBL-producing GNB being detected. JAID and JSC published "the treatment guideline for MRSA infections."	
'14	MHLW announced "observance of irrigation, disinfection, sterilization, etc" about Infection control. Six academic societies announced the proposal jointly entitled "the proposal towards development of a new antibacterial drug." JAID and JSC published "the JAID/JSC GUide to Clinical Management of Infectious Disease 2014."	
'15	JAID ended "the consultation window for infection control" by the commission from MHLW.	

Note; Text in black, Announcement from MHLW, Text in blue, Events in academic societies, Text in red, MDR organisms-related occurrence

菌薬の対応で、現状の耐性菌のみならず今後も生ずる可能性のある多剤耐性菌に対して十分と言えるのであろうか。

#### IV. 感染症にかかわるガイドラインについて考える

##### 1. 多剤耐性菌と院内感染対策

2000年代に入って本邦では多くの respiratory quinolones が爆発的に承認された。これらの respiratory quinolones で強調されたことは市中肺炎の主要起炎菌、こ

とに *S. pneumoniae* に対して効能を有することであった。しかし、*S. pneumoniae* に対する治療薬としては MIC や血中濃度などから比較的高用量を必要とすると思われた。*S. pneumoniae* 用の経口抗菌薬として最も必要なのは小児であるはずであるが、respiratory quinolones には小児に対する抗菌薬としては不適とするハンディキャップがあった。同年 macrolide 系薬において新たな医薬品が承認されたが、いずれも本邦の macrolide 耐性 *S. pneumoniae* に対しては良好な感受性を有するにはいたらな



かった。のみならず、Fig. 1 に示したように quinolone 系薬も macrolide 系薬にかかわる新規開発もまたともに 2010 年代を境にして突然に途絶えている。

Table 3, Table 4 に示したように、青字で示す感染症関連学会にかかわる事業も、厚労省の院内感染に対する政策とともに感染症に関連する医療者の質の向上とチームワーク (Infection control team : ICT) の活動を高めることに拡大していった。さらに院内感染防止や抗菌薬の適正療法にかかわるガイドラインを次々と刊行していった。ことに ICT が結成された医療施設においては、その活動範囲を抗菌薬適正使用にまで介入するにいたっている施設が生じたことは画期的であった。しかし、厚労省も学会もこれらの政策や事業によっていかなる効果が得られたのかという信頼に足る統計的資料も、それらの評価に伴っていかなる点に改善が必要なのかという、経年的な発表をされるまでにはいたっていない。

その間あって厚労省が 1999 年に感染症新法の成立とともに感染症発生動向調査 (Infectious Diseases Weekly Report Japan : IDWR) を週報として公表したことや、2011 年に院内感染対策サーベイランス通信 (Japan Nosocomial Infections Surveillance : JANIS) を創刊したことは注目されるべきであろう。現状において細菌検査は多くの医療施設では外注している。また 200 床未満の医療施設の JANIS への参加はきわめて少ないことも事実である。そのこともあって、これらの資料の精度を問題視する意見もある。しかし、少なくとも感染症関連学会においてはこれらの資料を十分に活用すべきである。参考までに記すが、IDWR の 2015 年度<sup>40)</sup>の資料によると、MRSA 感染症の定点あたりの報告数は 2007 年 6 月の peak (約 4.95%) に比して 2.93% に減少している。また薬剤耐性緑膿菌感染症もまた 2006 年 10 月の peak (約 0.21%) に比して 0.03% に減少している。学会はこれらの資料を活用して、ICT のさらなる活動の指標に資するべきであろう。

一方、JANIS の 2014 年度全期の資料<sup>41)</sup>を概算したところでは、MRSA の罹患率は 200 床以上の医療施設では 2.92% であるのに比して 200 床以下の施設では 5.69% と高く、有意な差がみられている。多剤耐性緑膿菌 (MDRP) の罹患率もまた 200 床以上の医療施設での 0.03% に比し、200 床以下の施設では 0.08% と高く、MRSA の罹患率に比しては遥かに低率であるとしても両施設間には有意な差がみられている。つまり、ICT の活動は本邦の院内感染対策や耐性菌による発症防止にきわめて有用な役割を果たしてきたことは確かであるが、ICT の活動が及ばない医療施設に対しては、感染症関連学会が院内感染防止対策や抗菌薬の適正療法にかかわるガイドラインを刊行することや、講演を繰り返しているだけでは及ばない事態にあると言わざるをえない。ガイドラインの刊行や講演会を開催する以外の手立てを考慮

する必要があるのではなからうか。

いずれにしても、厚労省や感染症関連学会が行ってきたことが多剤耐性菌にかかわる院内感染防止対策に大きな役割を果たしてきたことは確かである。しかし、その間あって製薬企業が多剤耐性菌や院内感染防止に果たしてきた役割について考えると、残念ながら蚊帳の外にあったとの感がする。それとともに厚労省の政策や感染症関連学会が行ってきた事業においても、耐性菌に対応する新規抗菌薬の開発にかかわる著明な動きはみられていない。新規抗菌薬の開発に関連する動きは、2014 年に感染症関連学会が 6 学会の共同提言として行政府や製薬企業のみならず全国民に対して、耐性菌の増加に対する脅威と新規抗菌薬の開発に対する提言を発表したにすぎない。これだけの動きでは明日への行動の指標にはならない。

## 2. MRSA 感染症にかかわるガイドライン

前述した JANIS<sup>41)</sup>での記載によれば 200 床以上の医療施設における MRSA 罹患率に比して 200 床未満の医療施設での罹患率が有意に高いことを見逃すわけにはいかない。米国でも 2010 年までの 9 つの大都市の大病院における侵襲性 MRSA 感染症の発症率は、2005 年度の 1.02% に比して年度あたり 9.4% ずつ減少しているが、health-care が関連する市中病院の発症率は 2.20% に比して年度あたり 5.7% ずつ減少しつつあるに止まっていることを問題視している<sup>42)</sup>。米国軍隊の保健制度参加の医療施設の解析結果もまた同様である<sup>43,44)</sup>。

これらの米国の報告において共通して強調していることは、health-care に関連する市中病院由来の MRSA は、それぞれの地域において独自の変異株を生じつつあると記している点にある。このような community-associated MRSA (CA-MRSA) に地域特性があることは、すでに欧州<sup>45)</sup>やアフリカ<sup>46)</sup>あるいはオセアニア地域<sup>47)</sup>においても報告されている。米国では hospital-associated MRSA (HA-MRSA) あるいは CA-MRSA の伝播経路とその病原性にかかわる分子疫学的解析を強調して続けられているが、古くから自然界に広く分布されているブドウ球菌の性状を調べていくことに、果たしてどれだけの意味があるのか、それが筆者の実感である。

MRSA 感染症に限ったことではなく、古くからブドウ球菌感染症は浅在性創傷感染であれば消毒を施せば軽症に終わるのが通例である。しかし、挫傷などに伴って生じた深部性創傷にかかわるブドウ球菌感染症は治癒にいたらず、1 カ月ほどの苦しみの果てに死にいたるのが通例であった。つまり、致死的な強烈な毒性を有する菌株を特定することができないままに全身に侵淫していく際には死にいたるのが定型であった。今日の HA-MRSA, CA-MRSA のいかににかかわらず、MRSA 感染症においてはいくつかの抗菌薬を重ねて投与しても、抗菌薬療法

に依存するだけでは救命することができなかった症例も少なからずあるはずである。それが米国において GAIN Act が設定された理由であろう。

本邦の感染症関連学会では MRSA 感染症や院内感染の発表が毎年お題目のように繰り返されている。しかし、学会が本来なさなければならない事業とは、患者のプライバシーを避けながらも、MRSA 感染症を発症するにいたる医原性疾患に類する evidence をも含めて、いかなる抗菌薬が投与されていたのか等にかかわる疫学的調査を全国に展開し、それらの資料を学会員のみならず、多くの国民の理解を得るように広く公表することがなければ、200 床未満の医療施設における「院内感染予防」には行き渡らない。

例えば、2014 年に発表された「MRSA 感染症の治療ガイドライン—改訂版—2014」<sup>48)</sup>(以下 MRSA ガイドラインと略す)では、冒頭の「1. MRSA の疫学と感受性 a. 疫学」の項に、入院患者において MRSA 感染症が発症する頻度は VAP(人口呼吸器関連肺炎)を含む肺炎が 40%、菌血症が 20%、皮膚・軟部組織感染症が 10%、手術創感染症が 10%、尿路感染症が 5%前後と記載されているが、それらの疾患にいかなる処置や抗菌薬が投与されていたのか、いかなる病態にある際に抗 MRSA 薬を投与しても救命することができなかったのかなど、その疫学的な解析については記されていない。加えて、治療法に先んじて強調しなければならない感染予防法については「MRSA の感染拡大の防止には他の耐性菌と同様に、標準予防策に加えて接触予防対策の実施が重要である。以下云々」と 2~3 行に記されているのみであることも気になる。

日本化療学会が MRSA ガイドラインを特に作成した理由は、米国で次々と承認された MRSA 感染症に効能を有する抗菌薬が、本邦にも導入されてきている状況に併せて、それらの MRSA 感染症薬の用法に一応の整理が必要と考えられて作成したものと推察している。しかし、それらの抗 MRSA 薬の用法・用量をガイドラインに記載しただけでは MRSA 感染症は改善されたのであろうか。あるいは死にいたる症例を未然に防止できるのだろうか。むしろ、必要なことは、MRSA 感染症にいたるにいたった病態にかかわる要因を交絡因子として多変量的に解析し、症状の軽重に対する速やかな対処法を記すことではなかろうか。「MRSA ガイドライン」に適応と考えられる抗菌薬を併記するだけでは、却ってそこに記載される抗菌薬を投与すれば MRSA 感染症は治癒するとの錯誤が生ずる。

その点、最近 public comment として公開された本学会と日本外科感染症学会との共同作成による「術後感染症予防抗菌薬ガイドライン」に記述されている MRSA 感染症にかかわる記述に見習うべきものがある。ただし、引用文献のリストが膨大で、全頁 68 頁中の約 70%を占

めている。もう少しわかりやすい編集法もあったのではなかろうか。感染症には evidence-based medicine (EBM) に基づく確たる措置法や治療法は存在していない。そのためにガイドラインに編集委員の判断として個々の evidence に対する信頼度を推奨グレードとエビデンスレベルとしてランクづけすることが重要である。このようなランクづけは「小児急性中耳炎診療ガイドライン 2013 年度版」<sup>49)</sup>や「細菌性髄膜炎診療ガイドライン 2014」<sup>50)</sup>ではかなり以前から用いられている。このようなランクを付していないガイドラインは単なる「recipe」に類するとの批判は免れない。

その意味では日本感染症学会・日本化療学会の共同として発行された「JAID/JSC 感染症治療ガイド 2014」<sup>51)</sup>もまた同様な批判は免れない。Executive summary や Literature Review において引用した文献については、分冊として記すことなどの工夫も必要である。

### 3. MRSA 感染症の原点を探る

本邦で MRSA にかかわる演題が感染症関連学会において毎年のように繰り返されているようになったのは、1985 年に血液培養は MRSA が検出される症例が全国に広がってきていることに警告<sup>36)</sup>が発表されて、大きな社会問題となって以来のことである。しかし、30 年を過ぎた今日においても MRSA の検出状況や院内感染予防策などにかかわる演題が、何の変哲もなく続けられていることに、MRSA のみならず本邦の感染症関連学会の特質がある。あえて言うなら、本邦の感染症関連学会のレベルは低いと言わざるをえない。最近の発表者の方々のなかには、①耐性ブドウ球菌は PC が臨床に導入された当時(1942 年)においてすでに存在していた<sup>52)</sup>ことや、②爾來、ブドウ球菌の検出率が病院内で急速に高まってきた<sup>53)</sup>ことなど、あるいは③加えて抗菌薬が臨床に導入されてからブドウ球菌性肺炎や膿胸がみられるようになったこと(それまでの肺炎や膿胸のほとんどは肺炎球菌性であった)ことなど、ご存知でない方が見受けられる。それほど抗菌薬の化学療法は、医療関係者のなかでは安易な治療法として受け止められていることを否めない。

MRSA にかかわる新規抗菌薬の開発は、米国の GAIN Act に示されたようにヒトの生命に危険を及ぼす抗菌薬の開発にのみ限られていることから、必然的に毒性の強い抗菌薬の開発に狭められてきている(I. 抗菌薬の現状を考える 3. 米国における新規抗菌薬開発の現況 Table 1 参照)。近い将来に MRSA 抗菌薬の新規開発にも限界が見え始めている。そのような限界に到達した際、MRSA 感染が発症した患者に医療担当者はいかなる治療法を施すのであろうか。

英国の医師 Barber<sup>53)</sup>は PC が導入された 2 年後の 1946 年に院内から検出される PC 耐性 *S. aureus* は 200 例中 25 例(12.5%)と急速に増加し、ことにその検出例は特定



の病棟 (Unit X) に集中して認められ、80 検体中 13 株 (16.25%) が PC 耐性株で、全病棟として集計すると感染部位から検出された *S. aureus* 99 株中 14.1% が PC 耐性株で、翌年の 1947 年には PC 耐性株は 100 例中 38%、1948 年には 100 例中 59% に増加していると報告<sup>54)</sup>している。

Barber が PC 投与の対象とした症例は、化膿性骨髄炎や臀部膿瘍、慢性副鼻腔炎に伴う硬膜外膿瘍など深部組織膿瘍に属する症例、広範な皮膚損傷 (潰瘍、壊疽、褥瘡など)、小児感染症 (新生児眼炎、臍帯経由敗血症、乳様突起炎、頬側潰瘍) などの 38 症例で、それらの症例は入院当初から入院加療を必要とするブドウ球菌感染症で、多くには bacteremia や toxemia が併発していたと記している。また、この検体採取の段階で PC 投与中に生じた細菌叢の変動に伴って肺炎疾患の 5 例に院内感染が惹起されたとも記している。加えて、PC の投与によりヒト常在細菌叢に攪乱が生ずると記されていることも印象的である。ただ、Barber の報告は PC 耐性株に視点をおいた論文で、PC 投与例における効果 (死亡例も含む) あるいは予後については触れてない。

当時、重症化したブドウ球菌感染症で死亡した症例には、往々にして pyaemia なる用語が用いられている。1891 年 Roswell Park<sup>55)</sup>は当時の諸家の報告をまとめて *S. aureus* と *Streptococcus pyogenes* による pyaemia の相違を論じている。*S. aureus* による pyaemia は、例えば捻挫や骨折などに伴って循環障害部位に生じた亜急性疾患が、ある期間を経て急性増悪が惹起され、高熱とともに皮膚の数カ所に disseminated lupus erythematosus<sup>56)</sup>あるいは ecthyma gangrenosum とでも称されるべき小結節<sup>57)</sup>が生じ、自壊して深部組織や骨膜に達する膿瘍を形成し、そこに *S. aureus* が付着して増殖するのみならず、急性潰瘍性心内膜炎や急性骨髄炎も併発し、併発後 30 日前後を経て苦しみに苦しんで死亡するもので、*S. pyogenes* による丹毒や乳腺炎あるいは産褥熱では発症後数日を経ないで死亡する pyaemia とは異なると記している。正に *S. aureus* の病原性を如実に指摘した論述である。

Pyaemia なる医学用語は PC の臨床導入以前の *S. pyogenes* や *S. aureus* による敗血症に最も適切<sup>58)</sup>な医学用語であるが、問題は PC が臨床に導入された以降において、*S. aureus* による bacteremia (以下 SAB と略す) による死亡率は改善されたのであろうか。

Spink<sup>59, 60)</sup>は 1933 年から 1941 年までの PC 導入以前の SAB の死亡率は 80% であったが、1942 年から 1944 年までの 2 年間で死亡率は 28% にまで減少したが、1951 年から 1953 年の間に 54% に上昇し、その間に PC 以外にも CP や TC 系薬も使用され始めたこともあって、1952 年以降 1955 年までの間には endocarditis による SAB の症例が目立ち始め、その死亡率は 80.5% に達して PC 導入前における死亡率と変わらない状況になったと報告している。また Spink は SAB の死亡率が上昇した理由には、

抗菌薬の点滴静注の他に、静脈切開や関節腔内へのカニューレの挿入法など、抗菌薬療法の新しい手技が増加してきたのも死因の一要因であると記している。

しかし、pyaemia なる用語は 1955 年以後においても基礎疾患を有する患者に抗菌薬が投与された際にみられる重篤な肺炎や膿胸で死亡した症例<sup>61)</sup>においても用いられている。当時の pyaemia は PC や CP あるいは TC 系薬に加えて erythromycin (EM) や novobiocin を併用しても 45% は救命できなかったと記されている。当時は phage 型 80/81 と称された悪名高き多剤耐性ブドウ球菌が世界中に拡散し、猛威を振るい始めた時代である。ことに乳幼児においては基礎疾患を有していない症例においても肺膿瘍や膿胸に罹患し、致命した症例もある。文字どおり、pyaemia とも称される惨憺たる病態であった。

極言すれば、PC 導入以前にみられた pyaemia は disseminated lupus erythematosus などの自壊に伴う創傷の二次感染として発症した全身性ブドウ球菌性膿瘍とも言うべき SAB であったのに比して、抗菌薬導入後にみられた SAB は、血管内や体内管腔内にカニューレを挿入して抗菌薬を投与する治療法が臨床で応用されるに従って心内膜炎に移行したと言えるものであった。やがて抗菌薬を併用しても救命することができない多剤耐性ブドウ球菌感染症に移り変わっていったのが当時の実情である。

Spink の警告は他の研究者からも指摘<sup>62)</sup>されている。爾来、SAB の管理法には多くの論文が交錯した。20 世紀の後半とは、その改善法が各医療機関やそれらの従事者によって次第に浸透していった時代である。デンマークの Staphylococcal laboratory, Statens Serum Institute の Benfield らによる統計解析の報告<sup>63)</sup>によれば、1981 年から 2000 年までの間に SAB の死亡率は 34.5% から 21.7% まで減少したが、逆に人口 10 万対の発症者は 18.2 から 30.5 に増加していると記している。また、病院内感染-SAB (HA-SAB) の発症率は年間 2.2% ずつ増加しているが、市中内感染-SAB (CA-SAB) は 6.4% ずつ増加しつつあると警告している。加えて、HA-SAB が発症する年齢層は 21~30 歳代と 51~60 歳代で高く、CA-SAB が発症する年齢層は 61~70 歳代と 80 歳以上であるとも記している。

デンマークの統計解析は 2000 年までの記録であるが、その記録には本邦の現状についても学ぶことが多い。すでに指摘したように、本邦の感染症関連学会で作成されている「MRSA ガイドライン」には、発症した際の抗菌薬が並列的に記述されているが、確実な治療法は確証にいたっていない。さらに前述したように MRSA に有効な新規抗菌薬の開発にも限界が見え始めている。MRSA 感染症に適切な抗菌薬が見当たらない際には、pyaemia なる用語が再び用いられることもまた想像にかたくない。MRSA ガイドラインには MRSA 感染症を未然に防ぐ方



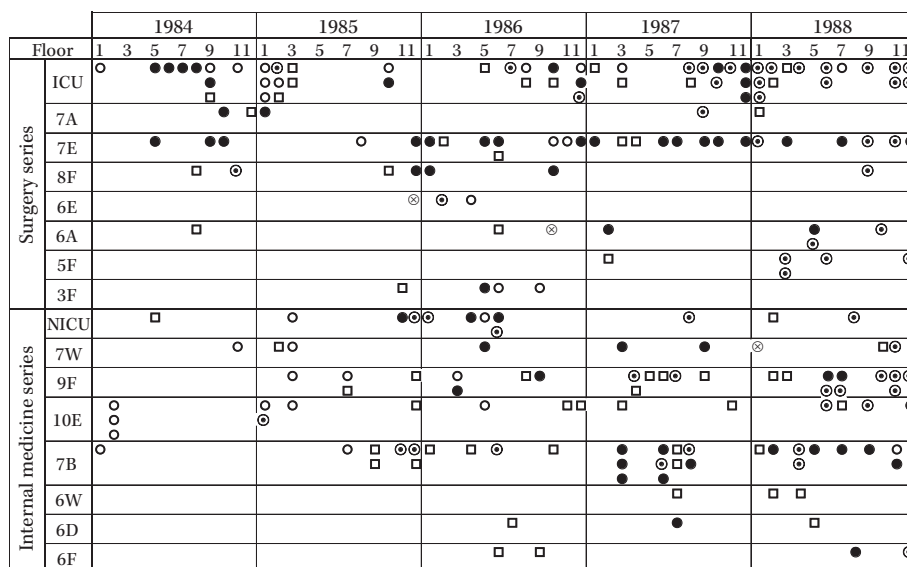


Fig. 2. *Staphylococcus aureus* detected from blood culture from inpatients when clinical use of third generation cepheems started. Transition of MRSA from which the resistance mode to aminoglycoside differs.

□, MSSA; ○, GM<sup>r</sup>-MRSA; ●, TOB<sup>r</sup>-MRSA; ⊙, Mix<sup>r</sup>-MRSA; ⊗, Others MRSA; MSSA, methicillin-susceptible *S. aureus*; GM<sup>r</sup>-MRSA, gentamicin resistance type MRSA; TOB<sup>r</sup>-MRSA, tobramycin resistance type MRSA; Mix<sup>r</sup>-MRSA, gentamicin and tobramycin resistance type MRSA; Others MRSA, aminoglycoside susceptibility MRSA  
(Konno: Pathology for MRSA infections. IYAKU JAHNAL, Osaka/Tokyo, 1991: p. 58)

策をいかにして講ずるかということ、より多くの医療関係者に周知していただけるように記すことのほうが大切ではなからうか。

#### 4. ブドウ球菌の変異を知るべきである

MRSAに限らず *S. aureus* の特性は自然界に広く分布し、それぞれの環境に応じて巧みに変異して生存し続けることにある。さらに抗菌薬の投与に伴ってヒト常在細菌叢の均衡が激しく崩されると、ブドウ球菌は容易に侵入して増殖する。皮膚の損傷部位に容易に付着して増殖することも同一の原理である。また、同一の抗菌薬が長期間投与されている、あるいは軟膏等に含まれる抗菌薬に長期間塗布されるような機会があれば、容易に耐性化した変異株が生じてくる。加えて、紫外線のみならず、アクリフラビン等多くの化学物質によっても容易に prophage を誘発し、同種の菌属間に形質変換を与える。新たに体内に侵入・増殖したブドウ球菌が宿主に常在する既存の *S. aureus* と容易に溶原変換を繰り返しながら、新たな形質を有する溶原菌として伝播していくのも同様である。CA-MRSA が多様化していくことの道理である。

MRSA が臨床の場で示した変異の実態は 1982 年に筆者らが MRSA による重大な院内感染を警告した際に実証した資料<sup>64)</sup>に記されている。それにもかかわらず、いくつかの医療施設で類似した院内感染が繰り返されることはきわめて残念である。筆者らが身に染みた苦い経験

は生かされていない。当時、筆者らがこれらの資料を学会等を通じて何回も繰り返し発表したこともまた活用されていない。念のためにその概略を再び繰り返す。

筆者らが MRSA による院内感染に気が始めたのは、中検細菌検査室に提出された慢性中耳炎の耳漏から gentamicin 耐性 (GM<sup>r</sup>) *S. aureus* が検出されたことに始まる。その症例には fradiomycin (neomycin) の点耳薬が繰り返し使用されていた。Ubukata<sup>65)</sup>はこれら GM<sup>r</sup> *S. aureus* は aminoglycoside 系薬 (AGs) の 6'-acetyltransferase (6'-AAC) と 2"-phosphotransferase (2"-APH) の機能を合わせもつ bifunctional な酵素を産生する細菌であることを見出した。さらに GM<sup>r</sup> *S. aureus* を ceftizoxime のディスク含有培地上に接種すると二重輪郭の発育阻止体を形成して発育することを見出した。つまり、この GM<sup>r</sup> *S. aureus* には cephem 系薬に触れると耐性が増強する (誘導耐性) 性質があることを知り、methicillin によっても誘導耐性が増強することを知りえた。

間もなく、Ubukata<sup>66)</sup>は GM<sup>r</sup> *S. aureus* の膜蛋白を抽出し、ゲル電気泳動によって分子量 75.462 なる PBP-2' を見出し、大腸菌への形質転換によって確かめ *mecA* 遺伝子の存在<sup>67)</sup>を明らかにした。筆者らが第三世代 cephem 系薬が臨床に導入し始めた当初から、MRSA が血液培養から検出された症例に注目して、MRSA が院内に拡散していく経路を確かめたのは、Ubukata<sup>68)</sup>が *mecA* 遺伝子を PCR で短時間で検出できる方法を考案したから

Table 5. The aminoglycosides resistance type, coagulase type, enterotoxin type, and phage type of MRSA which were detected from blood culture

Drug resistance type	Coagulase type	Enterotoxin type	Phage type
GM <sup>r</sup> -MRSA (32 strains)	IV: 22	A: 22	I: 15 III: 1 I + III: 2 Nontypable: 4
		A & B: 1	I: 1
	II: 3	B: 3	III: 1 Nontypable: 2
		A: 1	Nontypable: 1
	Nontypable: 6	B: 5	III: 3 Nontypable: 2
		B: 1	Nontypable: 1
TOB <sup>r</sup> -MRSA (54 strains)	II: 53	C & TSST-1: 38	III: 20 I + III: 1 Nontypable: 17
		TSST-1: 12	III: 8 I + III: 1 Nontypable: 3
		Nontypable: 2	III: 1 Nontypable: 1
	VII: 1	A: 1	Nontypable: 1
		B: 1	III: 1
		C & TSST-1: 30	III: 17 I + III: 1 Nontypable: 12
Mix <sup>r</sup> -MRSA (39 strains)	II: 33	TSST-1: 1	III: 1
		Nontypable: 1	Nontypable: 1
		IV: 5	I: 1 I + III: 1 Nontypable: 3
	VII: 1	A: 1	III: 1
		II: 3	A: 1 III: 1
Others MRSA (4 strains)	IV: 1	Nontypable: 1	III: 1
		C & TSST-1: 1	Nontypable: 1

GM<sup>r</sup>-MRSA, gentamicin resistance type MRSA; TOB<sup>r</sup>-MRSA, tobramycin resistance type MRSA; Mix<sup>r</sup>-MRSA, gentamicin and tobramycin resistance type MRSA; Others MRSA, aminoglycoside susceptibility MRSA

(Konno: Pathology for MRSA infections. IYAKU JAHNNAI, Osaka/Tokyo. 1991: p. 64)

に他ならない。さらに、血液培養から検出される MRSA のなかに tobramycin (TOB) を不活化する 4',4"-adenylyl-transferase (4',4"-AAD) を産生する MRSA (TOB<sup>r</sup>-MRSA)<sup>69)</sup> が ICU に収容された患者より検出されたことを見出した。この両 MRSA の性状を経時的・病棟別に識別することによって、MRSA が形質変換を繰り返しながら病棟内に侵淫していったことを確かめた。Fig. 2 にその実態を示したが、この資料は当時の共同研究者であった大成が各病棟を駆け回って、血液培養より検出された MRSA の性状を調べたデータ<sup>70)</sup> を元に作成した図である。

即ち、1984 年の当初に ICU で検出された GM<sup>r</sup>-MRSA (○印) は転科した内科系病棟 10E に拡散していったが、

同年 5 月に ICU で新たに検出された TOB<sup>r</sup>-MRSA (●印) は次第に外科系病棟内で拡散し始め、同年 10 月頃には GM<sup>r</sup> と TOB<sup>r</sup> の両遺伝子をとともに保有する Mix<sup>r</sup>-MRSA (◎印) が出現し始め、これら 3 種の MRSA は 1986 年頃の NICU を交差点として全病棟に拡散していった。1988 年頃には Mix<sup>r</sup>-MRSA が dominant になってきていることが注目された。

これらの血液培養から検出された MRSA の性状を Table 5 に示した。それらの性状は GM<sup>r</sup> や TOB<sup>r</sup> の薬剤耐性型のみならず、黄色ブドウ球菌が本来有する coagulase 型や enterotoxin 型あるいは phage 型もまた多様な性状<sup>64)</sup> を示していた。世界の MRSA の解析法は

multilocus sequence typing (MLST)<sup>71)</sup>, staphylococcal protein A (Spa) gene typing<sup>72)</sup>, pulsed-field gel electrophoresis (PFGE)<sup>73)</sup>,あるいはstaphylococcal chromosome cassette mec (SCCmec) typing<sup>74)</sup>など多彩である。しかし、その分類法は可能であっても、収斂するにはいっていない。MRSAの病因因子もまたPanton-Valentine leukocidin (PVL)<sup>75)</sup>, Alpha-hemolysin (Hla or alpha-toxin)<sup>76)</sup>, Alpha-type phenol-soluble modulins (PSMa)<sup>77)</sup>,あるいはArginine catabolic mobile element (ACME)<sup>78)</sup>などが論議され、それらの運び手としてのprophage<sup>79)</sup>の検討も行われているが、いずれも多様性があるが特定できるにはいっていない。それぞれの環境に応じて、土着の*S. aureus*との形質変換を繰り返しながら多様化していくことこそがブドウ球菌の本性である。

### 5. MRSA 感染症防止に何が必要か

筆者らは1993年にMRSAの研究から退いた。その理由はMRSAのように新たな耐性菌が広く爆発的に流行する現象は、ほぼ10年で収束すると考えていたからである。もう一つは、世界では顕在化しつつあるpenicillin-resistant *S. pneumoniae* (PRSP)が本邦においていかなる状態にあるのか、そのことを究明することのほうがMRSA研究よりも遥かに優先すべきことであると考えていたからである。さらにMRSA感染症そのものは10年ほどで収束すると考えていた根拠には、1955年当時のphage型80/81による多剤耐性ブドウ球菌の世界的流行以来、筆者らが小児感染症にかかわる本邦のブドウ球菌の疫学に従事してきた経験によるものであった。

強力なbroad spectrumを有する新規抗菌薬が臨床に導入されれば、ヒトの腸管内に生息する常在細菌は急速に抑制されて下痢を生ずるのみならず、broad spectrumの新規抗菌薬に耐性の*S. aureus*の侵入と定着を容易に許すことは1955年当時の多剤耐性ブドウ球菌感染症で十分に体験されたことである。さらに、それらの新規抗菌薬が全国の医療施設で一斉に使用されれば、侵入した耐性*S. aureus*は激しい溶原化とともに新しい耐性が付与されたブドウ球菌、即ちMRSA感染症が惹起される。しかし、それらのbroad spectrumの抗菌薬が次第に臨床で使用され、やがて10年ほど経過すれば腸管内細菌叢もまた次第に耐性化し、下痢を発生することもなくなり、腸管内細菌叢に激しい変動はみられなくなる。それがCPやTC系薬、あるいは第1世代cephem系薬が臨床に導入された際にも体験された現象である。

その経験則によれば、今後の以降においてもさらにbroad spectrumとなる抗菌薬の投与によって院内感染症が発生する事例が生ずる際には、その施設内の院内感染対策に手抜きがあったとの誹りを免れないことであるとも感じていた。ただし、MRSA感染症は単発に症例として起こりえることはある。なぜなら、それらの症例

とはハンディキャップとなる基質障害を有する患者で、過去に抗菌薬の投与を何回も受けている経歴を有し、腸管内にはすでに*S. aureus*が定着しているのが通例であるからである。

このような患者にbroad spectrum抗菌薬を投与しなければならない事態が生じた際には、あらかじめ糞便内にMRSAのみならず*S. aureus*の存在の有無を確かめることが肝要である。緑膿菌の有無もまた同様である。これらの保菌者に抗菌薬を投与する際には細心の注意が必要で、投与中の細菌の動向を確かめ、でき得る限り短期間の投与で済む工夫を講ずることが大切である。この細心の注意こそがMRSAの単発例を未然に防ぐ最善の方策である。その意味では目下public commentとして公開されている「術後感染症予防抗菌薬ガイドライン」は外科領域のみならず、内科領域においても考慮すべきことである。

MRSA感染症に対する治療薬は、前述したように今後とも限られているが開発は試みられるであろう。しかし、ブドウ球菌に本来備わっている環境への柔軟性(変異)は、その本性を知れば知るほど、対象となる抗菌薬に対する耐性化は免れない。今後ともMRSAの病因因子にかかわるgenomic approachesなどに視点を置いた抗ブドウ球菌薬の開発は必要であるが、その困難さを考慮すれば、MRSAが発症にいたるprocessを誤りなく赤裸々に医療関係者に対してのみではなく、一般市民のなかにも浸透させていくことのほうが遥かに大切である。その発症にいたる実態を周知させることができたなら、これ以上の院内感染は未然に防げるはずである。

さらに強調したいことは、筆者らがMRSAのmecAを見出しえたのみならず、院内感染対策が無防備であれば、たちまちのうちに院内感染として病院内に広がっていく実態を明らかにすることができたのは、医療関係者の単なる知識や行動のみではなく、生物学や農学などの研究者が介在していたことによって成しえたものである。ことにこれらの研究者には医療の傍に居て、その実態を知っていただくことが大切である。国民皆保険という医療制度にあっては、財政が逼迫するに従って医師は臨床に追われ、それ以上の臨床病理学的な研究を単独で行うことは困難な状況になっている。臨床の研究室に医師以外の研究者にも参入していただき、それらの研究者に働く余地を与えなければ、今後の新規抗感染症薬の開発には到底達しえないことをも強調しておきたい。

利益相反自己申告：申告すべきものなし。

【第1部は65巻3号(5月発行)掲載、第3部は65巻5号(9月発行)掲載予定】

### 文 献

- 1) CDC: Antibiotic resistance threats in the United States, 2013  
<http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/>
- 2) Florey H W, Chain E, Heatly N G, Jennings M A,



- Sanders A G, Abraham E P, et al: Antibiotics: A survey of penicillin, streptomycin, and other antimicrobial substances from fungi, actinomycetes, bacteria, and plants. Vol II, Oxford University Press, London, 1949; 1579-662
- 3) Batchelor F R, Doyle F P, Nayler J H, Rolinson G N: Synthesis of penicillin: 6-aminopenicillanic acid in penicillin fermentations. *Nature* 1959; 183: 257-8
  - 4) Palumbi A R: Humans as the World's Greatest Evolutionary Force. *Science* 2001; 293: 1786-90
  - 5) Interagency Task Force on Antimicrobial Resistance. Action plan to combat antimicrobial resistance: part I: domestic issues. 2001  
<http://www.cdc.gov/drugresistance/actionplan/aractionplan.pdf>
  - 6) Bud Bugs, No Drugs, As Antibiotic Discovery Stagmates, A public Health Crisis Brews [press release], Infectious Diseases Society of America, Alexandria, VA, 2004
  - 7) Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher H W, Scheld W M, et al: The epidemic of antibiotic-resistant infection: A call to action for the medical community from the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 155-64
  - 8) Talbot G H, Bradley J, Edwards J E, Gilbert D, Scheld M, Bartlett J G: Bad Bugs Need Drugs: An update on the development pipeline from the antimicrobial availability task force of the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 657-68
  - 9) Boucher H W, Talbot G H, Bradley J S, Edward J E, Gilbert D, Rice L B, et al: Bad Bugs, No Drugs: no ESCAPE! An update from the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1-12
  - 10) Infectious Diseases Society of America: The 10×20 Initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1081-3
  - 11) Infectious Diseases Society of America: Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (Suppl 5): S397-428
  - 12) FDA News releases: Generating Antibiotics Incentive Now (GAIN) provisions of the Food and Drug Administration Safety and Innovation ACT (FDASIA)  
<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/Press/Announcements/ucm320643.htm>
  - 13) Ubukata K, Chiba N, Morozumi M, Iwata S, Sunakawa K; Working Group of Nationwide Surveillance for Bacterial Meningitis: Longitudinal surveillance of *Haemophilus influenzae* isolates from pediatric patients with meningitis throughout Japan, 2000–2011. *J Infect Chemother* 2013; 19: 34-41
  - 14) Morozumi M, Hasegawa K, Kobayashi R, Inoue N, Iwata N, Kuroki H, et al: Emergence of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* with a 23S rRNA gene mutation. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2302-6
  - 15) Flexner S: The results of the serum treatment in thirteen hundred cases of epidemic meningitis. *J Exp Med* 1913; 17: 553-76
  - 16) Domack G: Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektion. *Dtsch Med Wochenschr* 1935; 61: 250-3
  - 17) Trepouel J, Trepouel J, Bovet D, Nitti F: Activite du l'araminophenylsulfamide sur les infections streptococciques experimentals de souris et du lapin. *C R Soc Biol* 1935; 120: 756-8
  - 18) Colebrook L, Kenny M: Treatment of human puerperal infections and infections in mice with prontosil. *Lancet* 1936; 1: 1279-86
  - 19) Meyer-Heine A, Huguenin P: Traitement de l'erysipele par la chlorfydrate de sulfonamido-chrysoïdine. *Presse Med* 1936; 44: 454-7
  - 20) Foley J A, Yasuna E R: Sulfanilamide in the treatment of erysipelas: A control study. *JAMA* 1940; 115: 1330-33
  - 21) Finland M, Spring W C Jr, Lowell F C: Specific treatment of the pneumococcal pneumonia; an analysis of the results of serum therapy and chemotherapy at the Boston City Hospital from July 1938 through June 1939. *Ann Intern Med* 1940; 13: 1567-93
  - 22) Hauser K M: Survey of the use of sulfanilamide in acute otitis media. *Laryngoscope* 1939; 48: 825-32
  - 23) Lockwood J S, Lynch H M: Studies on the mechanism of the action of sulfanilamide. III. The effect of sulfanilamide in serum and blood on hemolytic streptococci in vitro. *J Immunol* 1939; 35: 155-93
  - 24) Macleod C M: The inhibition of the bacteriostatic action of sulfonamide drugs by substances of animal and bacterial origin. *J Exp Med* 1940; 72: 217-32
  - 25) Schmidt L H, Sesler C, Dettwiler H A: Studies on sulfonamide-resistant organisms. I. Development of sulfa-pyridine resistance by pneumococci. *J Pharmacol Exp Ther* 1942; 74: 175-89
  - 26) Hamburger M Jr, Schmidt L H, Ruegsegger J M, Sesler C, Grupen E S: Sulfonamide resistance developing during treatment of pneumococci endocarditis. *JAMA* 1942; 119: 409-11
  - 27) Vivino J, Spink W W: Sulfonamide-resistant strains of staphylococci: clinical significance. *Proc Soc Exp Biol Med* 1942; 50: 336-8
  - 28) Fowler E P Jr: The bacteriology of acute otitis media and its course under new and old methods of treatment. *CMAJ* 1941; 44: 372-80
  - 29) 三橋 進: 伝達性ある薬剤耐性因子 (R) について。蛋白質核酸酵素 1963; 8: 216-28
  - 30) Schatz A, Waksman S A: Effect of streptomycin and other antibiotic substances upon *Mycobacterium tuberculosis* and related organisms. *Proc Soc Exp Biol Med* 1944; 57: 244-8
  - 31) Finlay A C, Hobby G L, P'an S Y, Regna P P, Routien J B, Seeley D B, et al: Teramycyn, a new antibiotic. *Science* 1950; 111: 85
  - 32) Ehrlich J, Bartz Q R, Smith R M, Joslyn D A, Burkholder P R: Chloromycetin, a New Antibiotic From a Soil Actinomycete. *Science* 1947; 106: 417
  - 33) McGuire J M, Bunch R L, Anderson R C, Boaz H E, Flynn E H, Powwell H M, et al: Ilotycin, a new antibiotic. *Antibiot Chemother (Northfield)* 1952; 6: 281-3
  - 34) Hamano-Hasegawa K, Morozumi M, Nakayama E, Chiba N, Murayama Y, Takayanagi R, et al: Comprehensive detection of causative pathogens using real-time PCR to diagnose pediatric community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother* 2008; 14: 424-32
  - 35) 紺野昌俊, 野々口律子, 後藤 朗, 生方公子, 川上小夜子: 血液培養から検出される細菌の動向について。感染症誌 1984; 58: 99-112
  - 36) 紺野昌俊, 生方公子, 山下直子, 松下真理, 川上小夜子, 増田真理子, 他: 薬剤耐性型とファージ型から見たメチシリン耐性黄色ブドウ球菌について。感染症誌 1985; 59: 1029-40

- 37) Ubukata K, Yamashita N, Konno M: Occurrence of a  $\beta$ -lactam-inducible penicillin-binding protein in methicillin-resistant staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27: 851-7
- 38) Ambler R P: The structure of beta-lactamases. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1980; 289: 321-31
- 39) Arakawa Y, Ohta M, Kido N, Fujii Y, Komatsu T, Kato N: Close evolutionally relationship between the chromosomally encoded  $\beta$ -lactamase gene of *Klebsiella pneumoniae* and the TEM  $\beta$ -lactamase gene mediated by R plasmids. *FEBS Lett* 1986; 207: 69-74
- 40) 国立感染症研究所/厚労省健康局結核感染症課/厚労省大臣官房統計情報部: Infectious diseases Weekly Report Japan (IDWR), 第17巻第3号, 2015; 1-42
- 41) 厚労省院内感染対策サーベイランス事業: Japan Nosocomial Infections Surveillance (JANIS), 公開情報2014年1月~3月四半期報, *ibid*: 2014年4月~6月四半期報, 2014年7月~9月四半期報, 2014年10月~12月四半期報
- 42) Kallen A J, Mu Y, Bulens S, Reingold A, Petit S, Gershman K, et al: Health care-associated invasive MRSA infections, 2005-2008. *JAMA* 2010; 304: 641-8
- 43) Landrum L, Neumann C, Cook C, Chukwuma U, Ellis M W, Hospenthal D R, et al: Epidemiology of *Staphylococcus aureus* blood and skin and soft tissue infections in the US Mortality Health System, 2005-2010. *JAMA* 2012; 308: 50-9
- 44) Jain R, Kralovic S M, Evans M E, Ambrose M, Simbartl L A, Obrosky D S, et al: Veterans affairs initiative to prevent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 2011; 364: 1419-30
- 45) Lawson W, Nathwani D, Eckmann C, Corman S, Stephens J, Solem C, et al: Weight-based antibiotic dosing in a real-world European study of complicated skin and soft-tissue infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21 (Suppl 2): S40-6
- 46) Abdulgader S M, Shittu A O, Nicol M P, Kaba M: Molecular epidemiology of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Africa: a systematic review. *Front Microbiol* 2015; 6: 348
- 47) Williamson D A, Coombs G W, Nimmo G R: *Staphylococcus aureus* 'Down Under': contemporary epidemiology of *S. aureus* in Australia, New Zealand, and the South West Pacific. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 597-604
- 48) MRSA 感染症の治療ガイドライン作成委員会 編: MRSA 感染症の治療ガイドライン—2014年改訂版, 日本化学療法学会/日本感染症学会, 東京, 2014; 1-72
- 49) 日本耳科学会/日本小児耳鼻咽喉科学会/日本耳鼻咽喉科感染症・エアロゾル学会 編: 小児急性中耳炎診療ガイドライン 2013年版, 金原出版, 東京, 2013; 7-80
- 50) 細菌性髄膜炎診療ガイドライン作成委員会 編: 細菌性髄膜炎診療ガイドライン2014 (日本神経学会/日本神経治療学会/日本神経感染症学会 監修), 南江堂, 東京, 2014; 1-121
- 51) JAID/JSC 感染症治療ガイド・ガイドライン作成委員会 編: JAID/ISC 感染症治療ガイド2014, 日本感染症学会/日本化学療法学会, 東京, 2014; 1-347
- 52) Rammelkamp C H, Maxon T: Resistance of *Staphylococcus aureus* to the action of penicillin. *Exp Biol Med* 1942; 51: 366-89
- 53) Barber M: Staphylococcal infection due to penicillin-resistant strains. *Br Med J* 1947; 2: 863-5
- 54) Barber M, Rozwadowska-Dowzenko M: Infection by penicillin-resistant staphylococci. *Lancet* 1948; 23: 641-4
- 55) Roswell Park: The Mutter Lectures on selected topics surgical pathology. *Ann Surg* 1891; 13: 384-385
- 56) Schwarz E, Parkes Weber F: Acute disseminated lupus erythematosus with staphylococcal pyaemia in a child. *Br J Dermatol* 1932; 44: 486-9
- 57) Barber M: A case of *Staphylococcus albus* septicaemia: with reactions of 150 strains of staphylococci. *Br Med J* 1942; 1: 407-9
- 58) Elligwood F: Septicaemia, Pyaemia, and Septicopyaemia. *Infectious Diseases. VI. Other Infectious Diseases. The Eclectic Practice of Medicine, vol I. Ellingwood's Therapist Publishing Co, Chicago, 1910; 225-32*
- 59) Spink W W: Staphylococcal infections and the problem of antibiotic-resistant staphylococci. *Am Arch Intern Med* 1954; 94: 167-96
- 60) Spink W W: The clinical problem of antimicrobial resistant staphylococci. *Ann N Y Acad Sci* 1956; 65: 175-90
- 61) Hay D R: Pulmonary manifestations of staphylococcal pyaemia. *Thorax* 1960; 15: 82-8
- 62) Blevins A, Collins H S, Helper A N, Olenberg G: Staphylococcal bacteremia. *Ann N Y Acad Sci* 1956; 65: 222-34
- 63) Benfield T, Espersen F, Frimodt-Møller N, Jensen A G, Larsen A R, Pallesen L V, et al: Increasing incidence but decreasing in-hospital mortality of adult *Staphylococcus aureus* bacteremia between 1981 and 2000. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 257-63
- 64) 紺野昌俊 編著: 本邦の黄色ブドウ球菌。MRSA 感染症のすべて 改訂版, 医薬ジャーナル社, 大阪, 1993; 36-79
- 65) 生方公子, 紺野昌俊, 白幡公勝, 飯田孝男: 本邦で分離されたゲンタマイシン耐性の黄色ブドウ球菌について第3篇 アミノグリコシド系抗生物質の耐性機構について。 *Chemotherapy* 1982; 30: 546-53
- 66) Ubukata K, Yamashita N, Konno M: Occurrence of a  $\beta$ -lactam-inducible penicillin-binding protein in methicillin-resistant staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27: 851-7
- 67) Matsushashi M, Song M D, Ishino F, Wachi M, Doi M, Inoue M, et al: Molecular cloning of the gene of a penicillin-binding protein supposed to cause high resistance to  $\beta$ -lactam antibiotics in *Staphylococcus aureus*. *J Bacteriol* 1986; 167: 975-80
- 68) Ubukata K, Nakagami S, Nitta A, Yamane A, Kawakami S, Sugiura M, et al: Rapid detection of the *mecA* gene in methicillin-resistant staphylococci by enzymatic detection of polymerase chain reaction products. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 1728-33
- 69) Ubukata K, Yamashita N, Gotoh A, Konno M: Purification and characterization of aminoglycoside-modifying enzyme from *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25: 754-9
- 70) 大成 滋: 血液培養より検出されたメチシリン耐性黄色ブドウ球菌について—菌の性と患者の背景因子—. *感染症誌* 1988; 62: 564-89
- 71) Enright M C, Day N P, Davies C E, Peacock S J, Spratt B G: Multilocus sequence typing for characterization of methicillin-resistant and methicillin-susceptible clones of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 1008-15
- 72) Frenay H M, Bunschoten A E, Schouls L M, van Leeuwen W J, Vandenbroucke-Grauls C M, Verhoef J, et al: Molecular typing of methicillin-resistant

- Staphylococcus aureus* on the basis of protein A gene polymorphism. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15: 60-4
- 73) Tenover F C, Arbeit R D, Goering R V, Mickelsen P A, Murray B E, Persing D H, et al: Interpreting chromosomal DNA restriction patterns produced by pulsed-field gel electrophoresis: criteria for bacterial strain typing. J Clin Microbiol 1995; 33: 2233-9
- 74) Oliveira D C, de Lencastre H: Multiplex PCR strategy for rapid identification of structural types and variants of the *mec* element in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 2155-61
- 75) Vandenesch F, Naimi T, Enright M C, Lina G, Nimmo G R, Heffoernan H, et al: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying Panton-Valentine Leukocidin genes: Worldwide Emergence. Emerg Infect Dis 2003; 9: 978-84
- 76) Ohlsen K, Ziebuhr W, Koller K P, Hell W, Wichelhaus T A, Hacker J: Effects of subinhibitory concentrations of antibiotics on alpha-toxin (*hla*) gene expression of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42: 2817-23
- 77) Joo H S, Cheung G Y, Otto M: Antimicrobial activity of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* caused phenol-soluble modulins derivatives. J Biol Chem 2011; 286: 8933-40
- 78) Barbier F, Lebeaux D, Hernandez D, Delannoy A S, Caro V, Francois P, et al: High prevalence of the arginine catabolic mobile element in carriage isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. J Antimicrob Chemother 2011; 66: 29-36
- 79) Jensen K C, Hair B B, Wienclaw T M, Murdock M H, Hatch J B, Trent A T, et al: Isolation and Host Range of Bacteriophage with Lytic Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Potential Use as a Fomite Decontaminant. PLoS One 2015; 10: e0131714



## A proposal for the future for the Japanese Society of Chemotherapy

### Part 2. World trend of the development of antimicrobial agents

Masatoshi Konno, M.D., Ph.D.  
Professor Emeritus, Teikyo University

Although antimicrobial development has become saturated worldwide, increasing bacterial drug resistance is threatening the treatment of infectious diseases. In 2001, the CDC in the United States launched a national action plan, "Combat Antimicrobial Resistance." The Infectious Diseases Society of America (IDSA) is taking the matter further than an academic exercise, trying to call the FDA and US Congress to action with the slogan, "Bad Bugs, No Drugs." In 2012, the FDA enacted the "GAIN Act"; however, many approved antimicrobial agents are prohibitively expensive commercially and have limited uses because of toxicity and their administration and dosage.

On the other hand, when I listened to a lecture titled "Cooperation of industry, government and academia to promote drug discovery" in Japan, the representative of the Ministry of Health, Labour & Welfare (MHLW) was so focused on introducing new policy to compensate for the discrepancies in the current medical system that the speech did not include any information about drug discovery. The representative of the Ministry of Economy, Trade & Industry (METI), mentioned that more emphasis will be put on the development of biotechnology-based drugs and the export of low molecular chemosynthetic pharmaceutical products to overseas countries because of the present excessive imports. The representative of the Science & Technology council of the Ministry of Education, Culture, Sports, Science & Technology (MEXT) pointed out that the "construction of infectious diseases research systems and training of human resources in the field" are urgent tasks. "Countermeasures against the threat of infectious diseases and drug resistance" cannot be achieved without the collaboration of MHLW and METI.

How should the Japanese Society of Chemotherapy respond in a situation like this? For sure, great results with nosocomial control have been achieved in collaboration with other academic societies involved in infectious diseases in response to the widespread MRSA infections throughout hospitals in Japan; however, there is a gap in the incidence rates between medical facilities with more than 200 beds and those with fewer than 200 beds. I wonder if the gap could be reduced by publishing guidelines and repeating the lectures. Empiric therapy involves the problem of inappropriately indicated usage of antimicrobial agents. In this chapter, I describe the ideal future guidelines, including the example of the guidelines on MRSA infections.