

【総 説】

病院感染と抗菌薬

品川 長夫

名古屋市立緑市民病院*

(平成 17 年 7 月 28 日受付・平成 17 年 8 月 17 日受理)

院内感染症の治療においては、個々の患者を効果的に完治させるということと、耐性菌の出現を抑制するという少なくともこの 2 方面を考慮しなければならない。耐性菌の出現を抑制するには、まず保菌者や培養が陰性あるいは感染が確定しない患者には抗菌薬を使用しないこと、および感染が治癒した場合にはただちに抗菌薬を中止することなどにより抗菌薬の消費量を抑制すること、抗菌薬の選択圧を上げないために特定の抗菌薬の使用を避け平均的に使用すること、また薬剤耐性獲得防止のためにも十分な投与量を考慮することなどが大切である。院内感染症の治療においては、耐性菌増加防止を目指し、適切な抗菌薬療法を心がけなければならないが、同時に耐性菌のヒトからヒトへの感染防止などの院内感染対策、特に接触感染防止を中心とする感染経路別の院内感染防止策も効果的に行わなければならない。

Key words: antimicrobial chemotherapy, hospital infection, antimicrobial selective pressure

地球上に細菌が出現したのは 30 数億年前とされている。その長い歴史のうちに、生き延びることに障害となる環境に幾度となく遭遇した結果、それに耐え、克服するための巧妙な能力を獲得してきたと考えられる。抗菌薬も細菌にとっては一つの毒物であり、生き延びるための環境への適応と克服能力の一環として、各種の薬剤耐性機構を獲得し、潜在的に能力を保有するにいったと考えられる。医療環境では各種の抗菌薬が広く使用されるが、細菌はそれを障害と認識し、生き残るための潜在的な能力を最大限に発揮する。抗菌薬の使用は耐性菌の選択につながるものであり、これをいかにして最小限にするかが抗菌薬使用上の重要な問題となっている。さらに院内感染のアウトブレイクや耐性菌がはびこった場合には、いかに対応するかも想定したうえで抗菌薬を使用しなければならない。ここでは耐性菌をどう捉えるべきかを考えながら、大局的な院内感染も考慮した抗菌薬の使用について述べる。

I. 細菌について何処まで知っているか

耐性菌対策を思索するに当たって、われわれは細菌について何処まで知っているかということを考え直すことも必要である。ヒトの腸内には数百菌種の腸内細菌が 10^{14} cfu/g 以上存在しているといわれており、しかもそのうちで培養できるのは 20~40% と考えられている¹⁾。無菌である腹腔内でわずか数 mm の厚さの腸管壁を境にして知らない世界が蠢いているのである。一方、自然界では、南極の万年氷の深層にも未知の細菌が生育していることが判明しているし、深海の海底火山周辺では硫化水素を糧にした細菌の生存も報告されている。

フレミングがペニシリンを発見する動機となったの

は、ブドウ球菌培地上の青かびのコンタミネーションである。微生物は各種の物質を産生するが、その中で他の微生物の生育を阻むものがある。それが人類の利用している抗生物質である。フレミングのペニシリン発見以後にみつけられた抗生物質は数万となっており、動物など臨床の場以外も含め現在使用されているのは約 160 種類(成分数)となっている。これらも 3/4 世紀前にはその存在すら知らなかったのである。すなわち現時点で、まだ人類の知らない抗生物質、さらにはそれらに耐性の細菌が地球上にはすでに数多く存在していると想定することはきわめて容易なことである。

地球上に出現した細菌は、その長い歴史のうちに、生き延びることに障害となる環境に幾度となく遭遇してきたと考えられるが、それに耐え、克服するための巧妙な能力も獲得してきた。自身のテリトリーを守るために抗生物質を産生し、種の保存をはかってきたと考えられるが、一方では、抗生物質に対抗し、生き延びるための環境への適応と克服能力の一環として、各種の薬剤耐性機構を獲得し、潜在的に保有するにいったと考えられる。細菌は宿主に侵入するための各種の酵素をはじめ多くの武器を保持している。一方では各種の抗生物質から逃れるべく各種の耐性機構(われわれの知らないものが多数存在していると考えられる)を備え、進化し続けてきた。

かつて、耐性菌については、「抗生物質と耐性菌とのいたちごっこ」であり、人類と小さな細菌との知恵比べであるといわれた時代があった。すなわち、人類が抗生物質を使用するから耐性菌が生まれると考えていた一時期

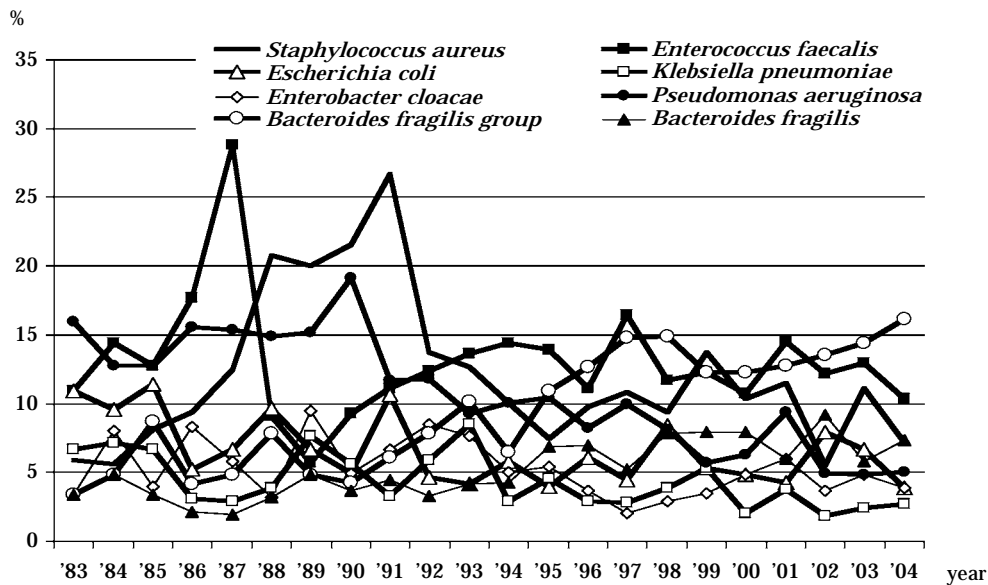


Fig. 1. Bacteria Isolated from Postoperative Infections.

があったのも事実である。単細胞ではあるが、人類の知らない能力を秘めており極めつけの優れものである。そこから学んだことは、人類の知らないことがいかに多いかということであろう。

II. 抗菌薬を使わなければどうなるか

1980年代の後半にビルロートは胃切除術をはじめとし、多くの腹部手術を施行してきたが、その手術成績を向上させたのは、リスターの防腐法導入によるところが大きかった。近年では滅菌法とともに予防的抗菌薬の使用により格段の向上がみられ、1970年代後半には消化管切除などの手術に併用した抗菌薬投与の必要性は決定的なものとなった²⁾。

現在の医療現場で抗菌薬をまったく使用しなかった場合を想定することはきわめて困難なことであるが、もしここで使用しないのであれば抗菌薬による選択圧が加わらないのであるから、耐性菌はこれ以上増えることはないであろうと想定される。一方、市中感染は一定の割合で発生し、入院が必要となる症例も多い。しかも自然治癒を待つこととなるので、感受性菌による感染源は増加し、これらの感染源からの院内感染は増加するものと考えられる。また院内には易感染患者は多数存在するのであるから感染者数が増加することは間違いないと考えられる。かつて、抗菌薬のない時代では、病院へ入院することにより感染が起るため、裕福者は入院をせず自宅で治療する時代があったことでも想像は容易である。このような状況下では、滅菌観念の徹底は重要であり、院内感染予防とりわけ接触感染予防が重要となることは明白である。

III. 過去から学ぶこと

全国的規模で消化器外科領域を中心とする外科系施設

で外科感染症分離菌の調査を行ってきた³⁾。そのなかの術後感染分離菌の変遷 (Fig. 1) をみると、1980年代の中頃に大きな変化が認められている。すなわち腸球菌を中心とするエンテロコッカスフェカリスとメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) を中心とする黄色ブドウ球菌の分離頻度が高くなったことである。この要因は第三世代セフェム系薬が全国的に偏って使用された時期に一致する。すなわちこれらの抗菌薬の選択圧が高まったことによる変動とみることができる。

MRSA 感染症の多発により第三世代セフェム系薬の使用は急激に抑制され、これによる選択圧は低下した。その結果、腸球菌の分離頻度は低下したが、MRSA の分離頻度は低下することなく増加の一途を辿っていった。これは MRSA が接触感染などを中心に院内感染により拡大していったためである。1992年に初めて MRSA の分離率が低下しているが、これは1991年11月にバンコマイシンの臨床使用が開始されたことによるものである。これまで新しい抗菌薬が臨床で使用されると感受性菌の分離頻度は低下するが、それとほとんど同時に耐性菌の出現も認められてきた。これは新しい抗菌薬がすでに存在していた耐性菌を選択した結果であると考えられる。

抗菌薬の乱用と MRSA の分離率との有意な関係は、患者単位、病棟あるいは病院単位でも示されてきた⁴⁻⁶⁾。また国家単位では抗菌薬使用の少ない国では耐性菌の頻度が低いことも示されてきた⁷⁾。抗菌薬の使用は MRSA の危険因子とする報告とともにそうでないとする報告もあるが、方法論の相違や不十分な検討であるものが多い。MRSA の拡散は2, 3のクローン株の拡大である場合が多く、新しい MRSA 感染の繰り返しではない。抗菌薬の使用と MRSA の関係はメチシリン感受性黄色ブドウ球

菌(MSSA)に混在するわずかなMRSAの選択であり、また抗菌薬の使用はMRSAの拡大を容易にするものである⁸⁾。

IV. 薬剤耐性機構をどう解釈するか

耐性遺伝子を持つ細菌は細胞分裂により増加し、ここにさらに抗菌薬の選択圧が加われば加速的に増加する。これとは別な新たな薬剤耐性獲得の基本的機構は、大きく以下の2つに分けられる。まず、第1は、DNA ジャイレース、トポイソメラーゼIVのQRDR領域の変異によるフルオロキノロン耐性やDNAポリメラーゼの変異による結核菌のストレプトマイシン耐性などの細菌が本来持っている遺伝子の変異によるものがあげられる。これは細菌が先天的にもつ潜在的な能力と考えられ、細菌が完全に死滅しない程度の濃度の抗菌薬の存在下において、一定の割合で耐性菌が出現する。また、その場合、特定の遺伝子の変異がその遺伝子産物の量的な変化や質的な変化を引き起こすことにより、薬剤耐性の形質が発現する。

もう一つは、 β ラクタマーゼやアミノグリコシド修飾不活化酵素の遺伝子、バンコマイシン耐性遺伝子などの薬剤耐性に寄与する新規遺伝子を外部から獲得する機構である。ある種の感受性菌は耐性菌から遺伝子を獲得するが、複数の薬剤耐性遺伝子が、プラスミドやそれに担われるトランスポゾンなどの特定領域に集積される傾向がある。しかし、細菌が抗菌薬の存在する環境に長期間単独で存在しても、自然発生的にこの耐性遺伝子が発生することはない。例えば、腸球菌を、バンコマイシンを加えた培地を含む試験管内など外界と隔離された環境で培養した場合、自然発生的に *vanA* 遺伝子を持ったバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)が発生することはない。一方、MRSAは染色体上に耐性遺伝子である *mecA* 遺伝子を持っているが、MSSAと第三世代セフェム系薬を接触させても自然発生的に染色体上に *mecA* 遺伝子を持ったMRSAが発生することもない。

いずれの薬剤耐性獲得機構においても、すべての細菌がそれをもっているというわけではない。前者においては、その能力をもたないものと、もっているものでもその程度はさまざまであると考えられる。後者においても新規遺伝子を取り入れる能力がないものと、あってもその能力には差があると考えられる。実験的にバンコマイシン耐性腸球菌(VRE)の *vanA* 遺伝子が黄色ブドウ球菌に取り込まれることが1992年に報告⁹⁾されたが、臨床でそれが証明されたのは2002年の米国におけるバンコマイシン耐性MRSA(VRSA)である¹⁰⁾。これはMRSAとVREの混合感染治療中に発生しており、VREの *vanA* 遺伝子がMRSAに取り入れられたと考えられている。実際にMRSAとVREの混合感染は世界中で日常的にみられていたわけであるが、これまでにVRSA発生の報告は数件にすぎない。このようにMRSAであっても *vanA*

遺伝子を獲得できる能力をもつMRSAはごく限られていると想定される。

耐性菌については、新しい耐性機構を次々と獲得しながらわれわれの予想をはるかに超えて大きく進化していると表現されることがある。また、耐性菌は感受性菌に耐性機構を伝達するなど表現されてきた。しかし、実際には新しい耐性機構を獲得するのではなく、従来からの能力(われわれの知らない)を発揮しているだけと考えるべきであろう。また耐性菌が感受性菌に耐性機構を伝達すると表現するのではなく、感受性菌のある種の能力をもったものが耐性菌から耐性遺伝子を獲得すると表現すべきであろう。細菌はわれわれの知らない長い歴史を生き抜いてきた幾多の知恵を保有していると考えられるが、それを解明し、解析することにより新しい対策は生み出されると考えられる。

V. 抗菌薬使用の原則

臨床での抗菌薬使用は、耐性菌を選択(感受性菌を減少させ耐性菌を増加させる)するものであり、耐性菌の拡大を助長させるものである。言い換えれば、抗菌薬を使用することは耐性菌の増加を助けることであるが、選択圧を高めないことは抗菌薬を長持ちさせる一つの大切な手段であるといえる。当然、保菌状態に対して抗菌薬を使用してはならないし、菌陰性化してからの使用も適切ではない。

一方、感染が成立した場合、抗菌薬の使用は重要な治療手段となる。感染源を短期間に消滅させることは、耐性菌の増加抑制ばかりでなく、これらによって引き起こされる院内感染症をも防止させるのできわめて重要である。

感染症診療で重要なことは、感染の早期発見・早期治療であり、1日投与量は十分で、かつ最短投与日数という適切な抗菌薬使用(最小量)で耐性菌を選択させることなく治癒(効果的な治療)させることが大切となる。勿論、mutant prevention concentration(MPC)という耐性菌の出現を押さえ込む血中濃度の概念が提案されているように¹¹⁾、1日投与量としては十分量が必要である。

一方、抗菌薬使用量を最小としても、使用する抗菌薬の種類が一定であれば特定抗菌薬の選択圧が高まることとなる。すなわち抗菌薬の数を制限するのではなく、多数の抗菌薬を平均的に使用し、各薬剤の使用量を平均的に減らすことが重要となる。

新しい抗菌力が強い薬剤であるので切り札として残しておく考えも必要ではあるが、重症例に対して、初めからカルバペネム系薬あるいは抗菌薬の併用療法なども考慮して早期の除菌をはかることは、全体として抗菌薬使用量の低減につながることも理解しておくべきである。

VI. 周術期抗菌薬予防投与について

術後感染予防のための抗菌薬使用に際しても、偏らない短期間投与が推奨される。予防薬の選択は、術野を汚

染する可能性がある細菌を目標に選択され、多くが手術術式(手術対象臓器の常在菌)により決定される¹²⁾。一般に第一世代セフェム系薬を中心に推奨されているが、感染予防薬選択条件を考慮しつつ、幅広く偏りがないように薬剤を使用するように指導體制を確立しなければならない。クリニカルパスなどで予防薬を指定してしまうことは誤りである。セフェム系薬ばかりでなくペニシリン系薬なども考慮しなければならないし、血中半減期の長い新しいセフェム系薬についてもその予防効果を検討しなければならない。

術後感染予防においては、感染症治療と異なり感染の場はなく、そこでの耐性菌選択については考慮しなくてもよい。しかし、一度全身投与された薬剤は、程度の差はあれ宿主の各部位の常在菌と接触する運命にある。例えば、全身性に投与された抗菌薬の一部は肝臓を経由し、薬剤により移行度は異なるが、胆中へと排泄され、腸内へと移行し、そこで腸内細菌と接触することとなる。すなわち術野汚染菌ばかりでなく、生体の常在菌に対しても程度の差はあれ選択圧となるものであり、不適切な抗菌薬投与は避けなければならない。腸内細菌叢中優位なバクテロイデスフラジリスグループについては、近年、ペニシリン系をはじめとしセフェム系薬にも MIC が 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上の耐性株が多くみられている。しかもオキサセフェム系薬や第四世代セフェム系薬でも高度耐性株が多くみられている。またその他のバクテロイデス属やプレボッテラ属においても耐性株が多くみられている。各種の抗菌薬と接触することの多い腸内細菌であり、腸内での薬剤耐性伝達などには注意する必要がある³⁾。近年の MPC という耐性菌の出現を押さえ込む血中濃度の概念からは、抗菌薬が低濃度で長時間持続することは大きな問題である。抗菌薬は感染症病巣での原因菌に対してばかりでなく、全身投与された薬剤は常在菌にも接触するのであり、特に菌量の多い腸内細菌については十分に注意しなければならない。

VII. 耐性菌対策の基本

耐性菌の代表として MRSA を取り上げその感染対策の要点を Fig. 2 に示した。新規の入院患者には MRSA 保菌者と非保菌者がある。保菌者では自身のもつ MRSA による感染発症の予防が必要であり、易感染者ではムピロシン軟膏などでその除菌が必要となる。非保菌者では入院中に保菌者にならないように感染経路別のなかでも接触感染予防を中心とした予防策が重要となる。手術に際しては、特に保菌者において、MRSA による術後感染の防止策が必要であり、易感染患者の大手術などでは感染予防薬として抗 MRSA 抗菌薬も考慮しなければならない。さらに術後感染を含め院内感染が発症した場合には、早期診断・早期治療が肝心であり、そこでは検体のグラム染色などを参考にするとともに感染症起炎菌の検索とともにそれに合致した抗菌薬の最適な投与(特に PK/PD に

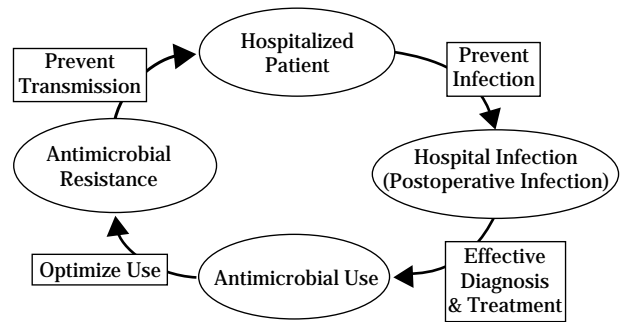


Fig. 2. Strategies for Preventing Hospital Infections.

基づく投与法の設定)が必要となる。治療により短期間に感染源をなくすことは院内感染予防にとっても重要である。初期から抗菌力の優れた有効な抗菌薬を使用し、治療期間を短縮することは感染源を最小にすることとなり、最小の抗菌薬の使用は選択圧を上げないので耐性菌増加対策となる。最小となった耐性菌感染症においても、主に医療従事者の手を介した交叉感染を防止することで新たな入院患者への保菌あるいは感染の予防が可能となる。

抗菌薬使用に当たって重要なこととして、①院内(大病院では病棟内)における抗菌薬使用の状況の把握、②院内(病棟内)における感染症分離菌の状況把握、③分離菌の抗菌薬感受性成績の把握が大切である。これに基づいて感染症専門医あるいは Infection control doctor (ICD) は適切に行動しなければならない。まず感染症専門医は、各科の医師やコメディカルに検体の採取方法をはじめとする効果的な検査方法、平均的な抗菌薬の使用、適切な Empiric therapy、感受性にあった薬剤の選択などの指導を行い、各種感染症を早期に治癒させるよう努力しなければならない。

同様に ICD も院内状況を把握しつつ、交叉感染防止をはじめとする院内感染対策の普及に努めながら、院内感染や耐性菌の蔓延、抗菌薬の偏った使用などがあればこれを是正する必要がある。そこでは抗菌薬のサイクル療法や抗菌薬ミキシングなどの手段が提唱されているが、問題点を整理し適切な介入方法を選択する必要がある。少なくとも抗菌薬サイクリングも抗菌薬の指定であり、長期間続けることは不適切である。ここでは感染症専門医と ICD の役割を明確にし、対処しなければならない。

St. Thomas 病院の心臓外科病棟における MRSA 保菌と MRSA 感染症の流行防止策として、病棟閉鎖も含めた多角的な制御策が施行された¹³⁾。そのなかで術後感染予防としては通常セフトキシムなどが麻酔導入時から投与されてきたが、制御策としてテコプラニンとゲンタマイシンの 1 回併用投与が施行された。MRSA 感染症は制御されたが、多角的な対策がなされておりどれが適切であったかを定めることは困難であると述べられている。

しかし、感染予防抗菌薬のみを取り上げれば、特定薬剤の指定であり、特定の抗菌薬の選択圧を高めている。MRSA 感染症が治まれば中止すべき対策と考えられる。

VIII. おわりに

抗菌薬使用の原点は十分な1日投与量で最小投与日数とし、偏った薬剤の使用を避けることに要約される。一方、人類は知らないがすでに存在していると考えられる耐性菌が臨床の場に登場してくる可能性は容易に予想されるから、新たな抗菌薬の開発とともに視点を変えた新しい抗微生物療法の開発もきわめて重要である。また抗菌薬使用に関連し、多くの感染症ガイドラインが出されてきたが、ガイドラインは将来の医療状況に対しても責任をもつべきであり、将来の耐性菌増加の抑制もガイドラインの一つのストラテジーに加えるべきであるとの指摘もある。

文 献

- 1) Hayashi H, Sakamoto M, Benno Y: Phylogenetic analysis of the human gut microbiota using 16S rDNA clone libraries and strictly anaerobic culture-based methods. *Microbial Immunol* 47: 535 ~ 548, 2002
- 2) Baum M L, Anish D S, Chalmer T C, et al: A survey of clinical trials of antibiotic prophylaxis in colon surgery: evidence against further use of no-treatment controls. *N Eng J Med* 305: 795 ~ 799, 1981
- 3) 品川長夫, 平田公一, 桂巻 正, 他: 外科感染症分離菌とその薬剤感受性 2003 年度分離菌を中心に。 *Jpn J Antibiotics* 58: 123 ~ 158, 2005
- 4) Monnet D: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its relationship to antimicrobial use: possible implications for control. *Infect Control Hosp Epidemiol* 19: 552 ~ 559, 1998
- 5) Sørensen T L, Monnet D: Control of antibiotic use in the community: the Danish experience. *Infect Control Hosp Epidemiol* 21: 387 ~ 389, 2000
- 6) Fridkin S K, Steward C D, Edwards J R, et al: Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: Project ICARE phase 2. *Clin Infect Dis* 29: 245 ~ 252, 1999
- 7) Goossens H, Ferech M, Stichele R V, et al: Outpatients antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 365: 579 ~ 587, 2005
- 8) Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, et al: The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol* 9: 2001, 2001
- 9) Noble W C, Virani Z, Cree R G: Co-transfer of vancomycin and other resistance genes from *Enterococcus faecalis* NCTC12201 to *Staphylococcus aureus*. *FEMS Microbiol Lett* 93: 195 ~ 198, 1992
- 10) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): *Staphylococcus aureus* resistant to vancomycin-United States, 2002. *MMWR* 51: 565 ~ 567, 2002
- 11) Drlica K: The mutant selection window and antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother* 52: 11 ~ 17, 2003
- 12) 品川長夫: 術後感染防止のための抗菌薬選択。 *Jpn J Antibiotics* 57: 11 ~ 32, 2004
- 13) Schelenz S, Tucker D, George C, et al: Significant reduction of endemic MRSA acquisition and infection in cardiothoracic patients by means of an enhanced targeted infection control programme. *J Hosp Infect* 60: 104 ~ 110, 2005

Basic principles of antibiotic therapy for hospital infections

Nagao Shinagawa

Nagoya Midori Municipal Hospital, 1 77 Shiomigaoka, Midori ku, Nagoya, Japan

Antibiotic therapy for hospital infections should incorporate at least two different aspects: (1) therapeutic success in individual patients and (2) preventing the emergence of antibiotic-resistant mutants. To reduce the emergence of antibiotic-resistant hospital strains, several strategies should be employed: lowering antibiotic consumption by not treating healthy carriers; stopping treatment when an infection is cured (when cultures are negative and further infection is unlikely) or has not been diagnosed; not overusing any antibiotic class to reduce selection pressure; and using sufficient antibiotic doses to prevent the selection of first-step mutants. The trend towards increased antibiotic resistance requires a more prudent use of antimicrobial drugs in the treatment of hospital infections. Simultaneously, preventing the transmission of resistant organisms from one person to another is critical to successful preventive efforts.