

I 活動報告

平成 29 年度 広島文化学園大学看護総合研究センター・FD 委員会主催 研究会報告

看護・総合研究センター

土肥敏博 森田克也 加藤重子 田村和恵 棟久恭子 瀬川英治

FD 委員会

山内京子 加藤重子 岡本陽子 渡邊 満 前信由美 石川孝則
進藤美樹 金澤 寛 今坂鈴江 佐藤敦子

開催趣旨

看護総合研究センター・FD 委員会では、看護師さんを始め医療職従事者に対し、近年国際的にも新たな問題となっている抗菌薬耐性菌問題に関する認識を高めて日ごろの業務、教育、研究に役立てていただきたく、下記の研究会を開催した。

日時：2018 年 2 月 5 日（月） 15：00～17：00

場所：広島文化学園大学看護学部 205 講義室

開会のご挨拶 山内京子学部長

参加者 80 名（教員 20、大学院生 2、学部学生 57 JR 広島病院 1）

講演タイトル 「新たな薬剤耐性菌の時代」

講師 菅井 基行先生

国立感染症研究所 薬剤耐性研究センター センター長

広島大学院内感染症プロジェクト研究センター代表

菅井基行先生プロフィール

- ・広島大学大学院医歯薬保健学研究科教授
- ・歯学部長
- ・日本ブドウ球菌研究会 会長
- ・広島大学院内感染症プロジェクト研究センター代表
- ・医道審議会専門委員幹事委員（～平成 25 年 2 月）
- ・広島県医療審議会委員（～平成 28 年 3 月）
- ・広島県感染症・疾病管理センター（ひろしま CDC）専門員
- ・NPO 法人ひろしま感染症ネットワーク理事
- ・内閣府 薬剤耐性菌ワーキング専門員（食品安全委員会）
- ・内閣府 肥料飼料等専門調査会専門員（食品安全委員会）
- ・17th ISSSI 2016 Seoul Co-chair（ブドウ球菌およびブドウ球菌感染症に関する国際シンポジウム）
- ・薬剤耐性菌研究会 会長
- ・平成 8 年度 日本細菌学会黒屋奨励賞受賞



講演要旨

“私どもは新たな“耐性菌の時代”を迎えている。2013年に英国と米国の公衆衛生行政のトップが時を同じくして耐性菌問題がテロや気候変動に匹敵する世界共通の重大問題であることを発表した。2015年5月には世界保健機構（WHO）総会で耐性菌に対する世界行動計画が採択され、6月にドイツで開催されたG7主要国首脳会議（サミット）でも首脳宣言に盛り込まれた。日本は2016年4月に薬剤耐性菌対策行動計画（アクションプラン）を完成させ、5月に伊勢志摩で開催されたG7サミットで議長国として、耐性菌対策を取り上げた。さらに9月には“薬剤耐性菌”は国連総会（NY）で議題として取り上げられた。国連総会で人類の健康上の脅威が議題になったのは今回を入れてわずか4回しかない。その4回目が耐性菌問題である。新たな耐性菌の時代とはどういう意味なのか、なぜ、最近このように世間が耐性菌で騒がしいのか？”本講演では、図1に示す耐性菌の脅威について世界の現状、日本の現状について紹介する。

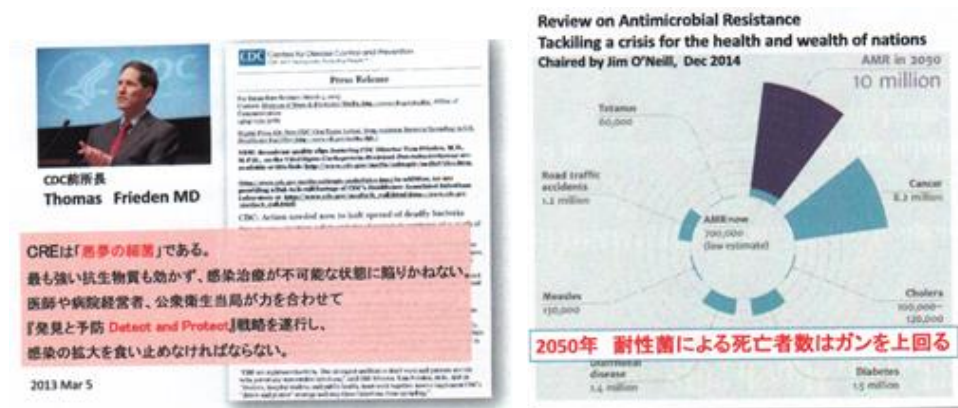


図1 耐性菌問題への警鐘

講演概要

フレミングがペニシリンを発見し、感染症治療として世に登場したことはエポックメイキングな出来事であった。しかし、やがてペニシリン耐性菌が出現する。ペニシリン耐性菌は酵素β-ラクタマーゼを獲得し、β-ラクタム環を開裂することによりペニシリンの効力を失わせ、ペニシリン耐性を示す。抗菌薬を使用することにより必然的に発生する耐性菌である。しかし、ペニシリンが世に出る前にβ-ラクタマーゼ（ペニシリナーゼ）の存在が報告されたのは自然界にはすでにそのような耐性菌が存在していたことを示している（図2）。実際、ニューメキシコ

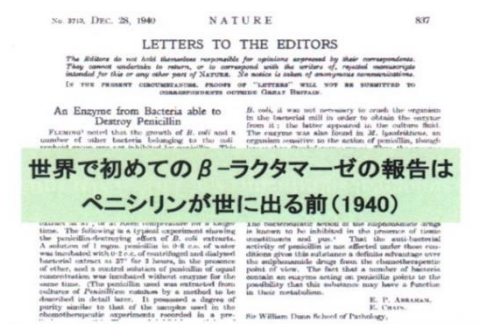


図2 ペニシリン耐性菌の歴史的存在



図3 薬剤耐性菌の歴史的存在

の地下洞窟で 400 万年前の堆積物から得た環境細菌を調べたところその 7 割に抗菌剤に耐性を示すものが見つかったのは驚きである (図 3)。

そこで、ペニシリナーゼにより分解されない第 2 世代セフェムや第 3 世代セフェムが開発されるとこれらを分解する基質拡張型クラス A β -ラクタマーゼ (ESBL: extended spectrum beta-lactamase) を産生する菌が出現した。こうした耐性菌に優れた抗菌活性を有するカルバペネムが使用されるとカルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (Carbapenem-resistant enterobacteriaceae、CRE) が出現する。CRE のうち、カルバペネマーゼ産生菌は、多剤耐性傾向が強いことから臨床的に問題となりやすい。さらに、IMP 型、VIM 型、NDM 型、KPC 型、および OXA-48 型の 5 種類のカルバペネマーゼ産生菌は、分離頻度が高く、院内感染事例の報告も多い。この 5 種類のカルバペネマーゼ産生菌それぞれの分離頻度は国により大きく異なる。わが国では、国内感染例のほとんどが IMP 型カルバペネマーゼ産生菌である (図 4)。

一方、KPC 型は世界中で問題になっているカルバペネマーゼであり、海外で感染したと思われる患者からは KPC 型が分離されることが多い。最近注目されているのは NDM-1 (ニューデリー・メタロ- β -ラクタマーゼ) 産生多剤耐性菌で、ほとんどの抗生物質を分解できる NDM-1 酵素をもつ菌で、インド人男性から見つかったが、欧米やアジアで大腸菌、肺炎桿菌など、日和見感染菌の間に広がっているといわれる。日本でも数例確認されただけであるが、要注意である。プラスミド性に伝達すると考えられており、耐性遺伝子は細菌間を接合伝達により渡り歩くことが示された。

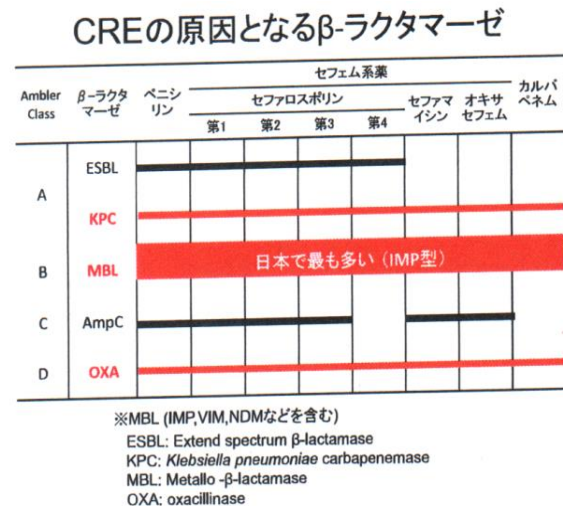


図 4 日本に多いカルバペネマーゼ型

薬剤耐性 (AMR: anti microbial resistance) 発現機構について、これまで問題視されてきたグラム陽性菌の耐性化に対し、近年はグラム陰性菌の多剤耐性化が問題視されている (図 5)。

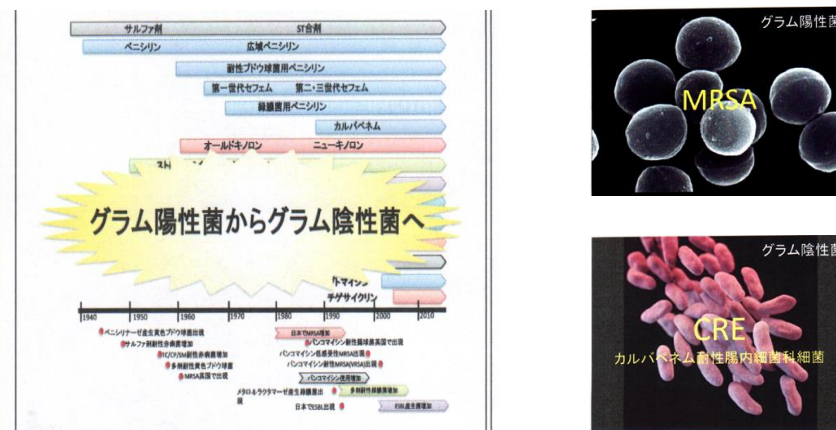


図 5 MRSA から CRE へ

インテグロン(integron)は、部位特異的組換えにより遺伝子カセットを組み込む能力を持つことで特徴付けられる遺伝子の単位であり、ここに多種の耐性遺伝子を集積させることができる。こうしてできたインテグロンが他の細菌に伝搬することにより多剤耐性が一挙に獲得されるという、耐性遺伝子の接合伝達様式が紹介された（図 6）。

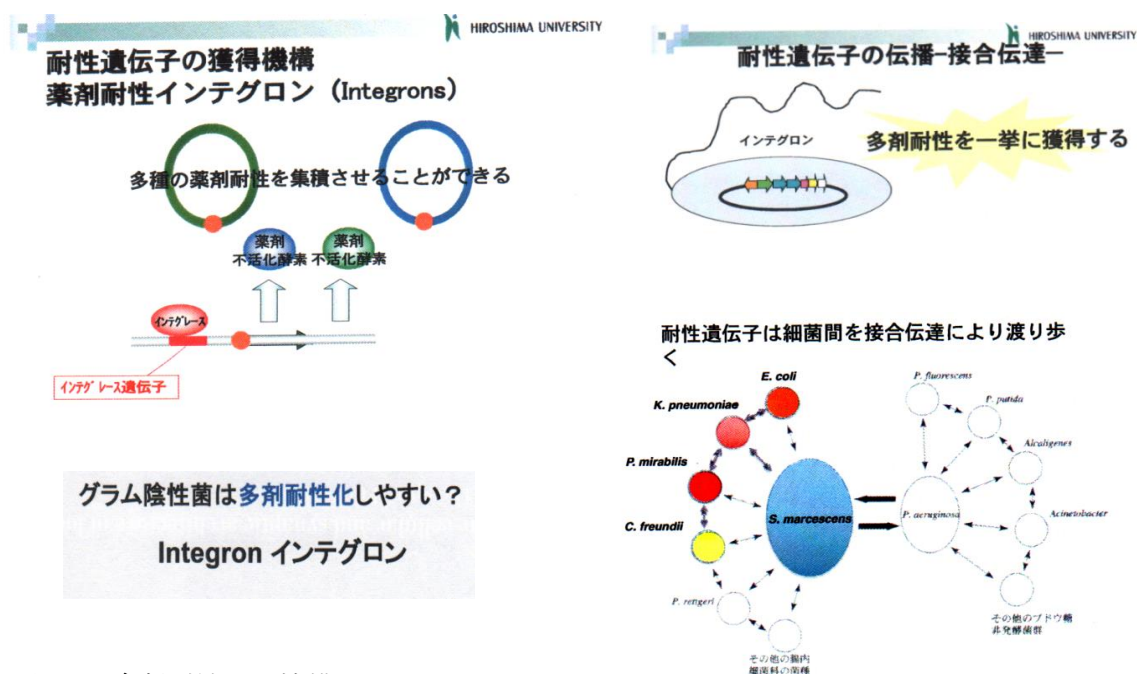


図 6 多剤耐性発現機構

他の DNA 断片を取り込んで自分の染色体 DNA に取り込み、幾つかの抗菌薬に対する耐性を獲得した菌株が確認されている。日本感染症学会では、ニューキノロン系のシプロフロキサシン、カルバペネム系のイミペネム、アミノグリコシド系のアミカシンの全てに耐性を示す菌株を、多剤耐性アシネトバクター（multi-drug resistant acinetobacter:MDRA）としている。

面白いことに都道府県別に見た第三世代セファロスポリン耐性大腸菌や CRE の分離率は広島をはじめとする西日本に多いという地域性があることを国立感染症研究所薬剤耐性研究センターが明らかにしている。

死亡率第 3 位に肺炎が浮上している。肺炎には入院後 48 時間以降に発症する院内肺炎(HAP)と病院外で日常生活をしていた人に発症する市中肺炎(CAP)がある。それぞれはその原因菌の頻度、患者背景、重症度が大きく異なることからその治療戦略も異なり、それぞれに対してガイドラインが示されている。米国では長期療養施設やナースিংホームに入所している高齢者に発症する肺炎に対し医療ケア関連肺炎（healthcare-associated pneumonia:HCAP）という概念が示された（図 7）。さらに日本では、特徴的な医療制度を考慮して医療・看護関連肺炎、すなわち日本版 HCAP（nursing and healthcare-associated pneumonia:NHCAP）が提唱されている（図 8）。NHCAP の原因菌、診療ガイドラインにおける治療区分について解説がなされた。

抗菌薬の不適切な使用や抗菌薬の病院廃液からの流出による環境汚染、食品汚染などを背景

新しい肺炎のカテゴリー

CAP community-associated pneumonia
市中肺炎

NHCAP
nursing and healthcare associated pneumonia
医療・介護関連肺炎(2011)

HCAP: Healthcare Associated Pneumonia 医療ケア関連肺炎(米国2005)

HAP hospital-associated pneumonia
院内肺炎

図 7 医療ケア関連肺 (HCAP)



図 8 日本版 HCAP (NHCAP)

として、薬剤耐性菌が世界的に増加する一方、新たな抗菌薬の開発は減少傾向にあり、国際社会でも大きな課題となっている。また、感染経路として看護師を含む医療従事者による感染伝搬も問題である。従って、看護師も耐性菌に関する新しい知識を修得し、感染防御に細心の注意を払わなければいけない。何と云っても抗菌薬を使わないですむように感染を防御することの大切さ、それにはワクチンと看護師さんの感染防御の役割が非常に大切であることが話された。

解説は非常に分かりやすく、参加者にも関心をもって受け止めていただいたようである。本学看護学部でも、薬剤耐性問題と対策についての研究や学生の卒業研究テーマとして取り上げていただければ面白いのではないかなと思われる。

菅井先生におかれましては、広島大学歯学部をご卒業後ずっと歯学部および医歯薬学総合研究科において、教育、研究、大学の管理運営に携わってこられ、歯学部長を 2 期務められるなど優れた業績を残されている。研究面では、菌の薬剤耐性発現の分子機構、黄色ブドウ球菌が産生する溶菌酵素や黄色ブドウ球菌が産生する表皮細胞分化抑制因子 (EDIN) の発見およびその作用機序に関する研究など世界をリードする研究を展開され、多数の論文発表、講演や学会主催など学術面で多大の貢献をされ、また、多くの大学院生の指導に当たってこられている。加えて、広島大学院内感染症プロジェクト研究センターを立ち上げられ、その代表を務められ、広島県医療審議会委員、NPO 法人ひろしま感染症ネットワーク理事、内閣府薬剤耐性菌ワーキング専門員・肥料飼料等専門調査会専門員等々において社会貢献されるなど幅広く活躍されている。こうした実績が認められたのでしょう 2018 年 1 月 1 日から国立感染症研究所 薬剤耐性研究センターへセンター長として赴任された。たまたま私が昨年末に広島大学を訪問した折にこのお話を伺い、まだ広島在住の間に是非講演に来ていただきたいとお願いいたしましたところご快諾をいただき、この度の運びとなった。菅井先生は、4 月から東京暮らしと伺っていますが、これからも機会があれば本学部の教育にも参画していただけるご意向と伺い、大変心強く思っている。

広島を去られるのは寂しいですが、新天地の大きな舞台で今後益々ご活躍されます様お祈り申し上げる次第である。