

いま話題の耐性菌とレジオネラ肺炎

山口 恵三

東邦大学医学部微生物学教室教授

Topics of Drug Resistance Bacteria and Legionella Pneumonia

Keizo Yamaguchi

Department of Microbiology Toho University School of Medicine

はじめに

感染症の出現と伝播は、宿主と病原菌そして環境の相互関係に大きく影響される。人と病原微生物はともに同じ環境で暮らしているといっても過言ではなく、そのため環境の変化は必然的に感染症の様相に大きな影響を与えてきた。

人類史の中で、幾度となく起きた伝染病の世界的大流行は、いくつかの部族や民族さえをも滅ぼしたと言われる。このような伝染病の大流行は、中世ヨーロッパ都市国家の出現と、それに伴う人口の密集化、また大航海時代の到来など環境の変化が起因して生じたものである。

現在では、伝染病の流行は地域的散発的には見られてはいるものの、大流行は見られていない。その背景には、経済発展、それに伴った栄養、衛生環境、医療技術の向上などがある。そして化学療法の発見と進歩がなお一層その流れを加速させた。

しかし、化学療法の発見とその使用量の急速な増大は、一方では弱毒菌における薬剤耐性菌を選択する結果となり、これらの菌株は臨床の場でまたたく間に広がっていった。そして医療技術の進歩により生み出された易感染性免疫機能低下宿主の増大が、難治性耐性菌による病院内感染症を産みだし、社会問題と化して現在にいたっている。

また、近年の爆発的な人工増加や、大規模な森林開発は、ヒトと動物の生態系コントロールを大きく乱した。自然の破壊は、ヒトがそれまで密林の奥深くに潜んでいた未知の病原体やその保菌動物あるいは昆虫などに直接、あるいは間接的に接触する機会を増大なら

しめた。ここ十数年来、人類がかつて遭遇したことのない新たな病原体、AIDS ウイルスやエボラウイルスなどによる新興感染症 (Emerging infectious diseases) の出現はそのことと全く無関係ではないものと考えられる。そして一方では、忘れかけられていた古典的な強毒性伝染性細菌感染症が、装いを新たにして、再び人類に襲いかかろうとする兆候も見られる。

本講演では、現在世界的に問題となっている耐性菌とレジオネラ肺炎について概説する。

1. 臨床上問題となっている薬剤耐性菌

(1) 抗菌薬および抗菌薬耐性菌とはなにか

抗生物質とは、主に微生物によって産生される他の微生物の生育を阻止あるいは抑制する物質を称する。現在では、この抗生物質とこれとは別に化学的に合成された抗菌性製剤とを一括して抗菌薬と呼んでいる。

一方、薬剤耐性菌とは、抗菌薬に抵抗し生存する機構を身につけた微生物のことをいう。最近では臨床で使われている多くの抗菌薬に耐性を獲得した菌株が出現し、大きな問題となっている。

(2) 薬剤耐性菌はどのようにして生まれたか

地球上に最初に生物として誕生した生命体は微生物で、今から 38 億年前のことと推測されている。地球はその後 5 億年から 6 億年前のカンブリア期において多細胞生物が誕生するまでは、微生物だけが住む世界であった。微生物は地球上のあらゆる場所でミクロの世界を形成し、何十万種の微生物がお互いにいろいろな環境で住み分けを行ってきた。しかしそのうち、自分にもっとも有利となるような環境を自分の周囲に生み出すため、他の微生物の生育を抑制する物質を産生する微生物が出現した。この物質がいわゆる抗生物質である。さらに彼らは自ら産生する抗生物質によって傷つかないように、抗生物質から自身を守る防御機構、

すなわち耐性機構を同時に獲得してきた。そして長い年月をかけて抗生物質を産生する微生物が数多く生まれ、多くの種類の抗生物質と、それらに対する様々な耐性機構が編み出されてきた。

1927年の夏、イギリスのフレミング博士は、実験中のシャーレの中に偶然飛び込んだ青カビの周囲で黄色ブドウ球菌の発育が抑制されている現象を観察し、これは青カビが産生する抗菌性物質ペニシリンによるものであることを発見した。そして十数年後ペニシリンが抗菌薬として実用化されると、それまで不治の病であった感染症に劇的な治療効果を示した。そしてこれを機に多くの抗生物質が続々と発見された。ところがペニシリンが一般に使用されるようになってからまもなくして、ペニシリンが全く効かない黄色ブドウ球菌が出現し、瞬く間に世界中に蔓延した。この菌はペニシリンを分解するペニシリナーゼと呼ばれる蛋白質を産生していたのである。これを契機に、抗菌薬と耐性菌の出現、その耐性菌に有効な新しい抗菌薬の開発、さらにその新薬に対する耐性菌の出現と、両者における追いつき合いが始まった。しかしこの現象は、実は悠久の昔から自然界の中で繰り返し展開されてきたメビウスの輪でもあり、人間が勝手にこれを医療の現場に持ち込み増幅したものに過ぎなかったのである。

(3) 抗菌薬耐性のメカニズム

現在まで知られている抗菌薬耐性は、以下に示す4種の共通のメカニズムにより成り立っている。

1) 抗菌薬の不活化; 抗菌薬を分解したり、抗菌薬の構造の一部を変化させることで、抗菌薬の働きをなくす。

2) 作用標的の変化; 抗菌薬が作用する標的構造を変化させ、抗菌薬の結合を妨げる

3) 細胞壁透過性の減少; 抗菌薬が微生物の体の中に入れないようにする。

4) 薬剤排出機構(エフラックス機構); 一度微生物の体に入った抗菌薬を、エフラックスポンプで菌体の外に積極的に排出する

(4) 現在問題となっている耐性菌

1990年代を境にして、多くの抗菌薬が効かない以下に掲げたような多剤耐性菌が出現し、これが臨床の場で蔓延し、大きな問題となっている。

1) メチシリン耐性多剤耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)

2) バンコマイシン, アンピシリン, ゲンタミシン耐性腸球菌(VRE)

3) ペニシリン耐性多剤耐性肺炎球菌(PRSP)

4) 基質拡張型 β ラクタマーゼ産生性第三世代セ

フェム耐性腸内細菌科細菌(ESBL)

5) 多剤耐性結核菌

これらの耐性菌の出現には様々な原因があるが、その大きな要因として抗菌薬の無秩序な使い方が挙げられる。そして種々の耐性メカニズムをもたらす遺伝子が、菌から別の菌へと移ることができるトランスポゾンやプラスミドと呼ばれる転移性の遺伝子の上に同時に組み込まれ、多剤耐性化した。

(5) 今後の予測と課題

人類は今20世紀に蓄積された様々な問題が一次次に噴出し始めている大きな過渡期にいる。感染症の世界もまたその例外にもれず、エイズやエボラ出血熱などのような今までに類をみない感染症が突如出現し、私たちに大きな試練を与えている。薬剤耐性菌についても同様であり、常に新しい耐性菌が出現蔓延し医療関係者を悩ませている。これらの耐性菌が今後さらに蔓延するのを防ぐためには、これまで抗菌薬を過信し無秩序に使用してきたことを深く反省し、耐性菌の動向をしっかりと監視するとともに適切な抗菌薬の選択と使用方法に細かい配慮がなされなければならない。

2. レジオネラ肺炎

(1) 歴史的背景

1976年の夏、米国フィラデルフィア市内で、在郷軍人の全米大会が開催された際、ホテルの宿泊客および通行人221名に原因不明の重症肺炎が発生、このうち29名が死亡した。その後の調査によって、この集団肺炎発生例の病原体がそれまで知られていなかった新しい細菌によることが明らかとなり、在郷軍人会を意味する「Legion」にちなんで“*Legionella pneumophila*”と命名された。

本邦では、1981年、長崎でレジオネラ肺炎の第1例が報告されて以来、現在までに200例以上の報告がみられているが、その数は、米国の年間数万人に及ぶ発生数に比較すると明らかに低い。

(2) 細菌学的特徴

Legionella 属菌は、クーリングタワーの水、土壌など自然界に広く分布しているブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌である。アメーバなどの原虫や藻類の中で分裂、増殖を行っており、現在までに30菌種以上が知られている。細胞内寄生菌であることを特徴とし、検体の染色にはヒメネス染色が用いられる。本菌の分離培養には、BCYE- α などの特殊な培地を必要とする。

(3) レジオネラ症の病態

病態の違いからレジオネラ肺炎とポンティアック熱とに分けられる。レジオネラ肺炎は、感冒様～劇症肺

炎型までその症状は多彩で、潜伏期間は2~10日とポ
ンティアック熱に比べ長いことを特徴とする。病初期
においては発熱、全身倦怠感、筋肉痛、食欲不振など
の非特異的の症状から始まり、次第に咳嗽、喀痰、胸痛
などの呼吸器症状が出現し、著明な呼吸困難を呈する。
頭痛、傾眠、昏睡、脳炎症状などの精神神経症状を呈
する場合もある。胸部X線では肺泡型、間質型の異
常陰影が混在し多葉にまたがっていることが多いが、
本肺炎に特異的と云える所見はない。しかし、低酸素
血症を示す例が多いことは事実で、このようなケース
では適切な抗菌薬療法が行われなければ症状は急速に
進行し、成人呼吸急迫症候群(ARDS)、多臓器障害
(MOF)を起し、しばしば死に至る。

ポントティアック熱は、インフルエンザ様症状を示す
急性疾患であり、肺炎を伴わないことからレジオネラ
肺炎とは明確に区別される。多量の菌を肺に吸い込ん
だ際に生じるとされ、その潜伏時間は24~48時間と短
い。全身倦怠感、筋肉痛、発熱、悪寒戦慄、頭痛など
のかぜ様症状を主体としており、特別な治療を施さな
くても対症療法のみで1週間以内に治癒するものが殆
どである。

(4) 易感染宿主

本菌属の感染性はさほど強くなく、誰でもが容易に
罹るわけではない。従来より何らかの基礎疾患を持っ
ているヒトや、乳幼児、高齢者、喫煙者、などが罹り
易く、男性に多くみられる。しかし、多量の菌を肺に
吸い込んだ場合には健康人でも発症することが知られ
ている。

(5) 感染様式

レジオネラの付着した小さな空気中の浮遊粒子(エ
ロゾール)を経気道的に肺に吸引することによって感
染が成立する。ヒトからヒトへの感染は現在までのと
ころ報告されていない。感染源としては、工事現場の
砂ぼこり、クーリングタワーの冷却水、そして温泉や
循環式プールの水などが報告されている。一方、院内
では、老朽化した給湯設備の水、病室の加湿器や患者
に用いるレスピレーターの水が原因で院内感染が発症
したという報告もみられており、注意が必要である。
また、近年一般家庭で広く用いられている24時間風呂
の浴槽の水の中でレジオネラが多数繁殖しているとの
報告がなされ、レジオネラ症との関係が検討されてい
る。

(6) 治療

抗菌薬療法が主体となる。本菌は主にマクロファ
ージなどの細胞内で増殖するため、*in vitro*での抗菌活性
に加えて、これらの細胞への移行性に優れたものでな
ければ臨床効果は期待できない。臨床的には、エリス
ロマイシン、リファンピシム、ミノサイクリン、ニュー
キノロンが有効である。

まとめ

1930年代後半から1940年代にかけて発見されたサ
ルファ剤やペニシリンは、臨床における化学療法に著
しい進歩をもたらした。それまでの伝染性病原細菌や化
膿性細菌による市中感染は激減し、感染症はもはや忘
れられかけた疾病の一つとなっていた。しかし、一方
では、抗菌薬に対する過信とその乱用が耐性菌を生み、
これらの分離株の多くは近年急速に増加したイムノコ
ンプロマイズド・ホストにおいて難治性の重篤感染症
の原因となることが明らかとなり、臨床に大きな問題
となっている。

また、1976年のレジオネラの新たな発見に続き、近
年ではエボラウイルス、エイズウイルス、大腸菌O157
など人類がかつて遭遇したことのない病原体による感
染症の出現、さらにデング熱、黄熱病などのように一
部の地域に限られていた感染症の全世界への拡大、そ
して、劇症型A群レンサ球菌感染症のように装いを新
たにした古典的細菌の再襲来、などが社会的にも大き
な問題としてクローズアップされ現在に至っている。

これらの背景には、近年における爆発的な人工の増
加とそれに伴うヒトの移動や大規模な森林開発があ
る。そして、私達が最も留意すべきものとして人工的
に作られた環境や医療行為そのものがこれらの感染症
の重要な因子の一つになっていることである。

このような現状をみると、私たち医療従事者はもう
一度原点に立返って感染症の実態や病態を正しく理解
し、迅速な診断とともに、それに基づいた適切な治療
法や対応策を真剣に考える時期にきているものと思わ
れる。

(受付: 2000年7月25日)

(受理: 2000年8月7日)