

新 春 放 談

# 多剤耐性菌の現状と今後の課題



## 語り手

青木 眞 先生

サクラ精機株式会社 学術顧問

上原由紀 先生

順天堂大学医学部感染制御科学 / 総合診療科

奥住捷子 先生

獨協医科大学病院 感染制御センター

松本哲哉 先生

東京医科大学 微生物学講座 主任教授

(五十音順)

## 聞き手

熊坂一成 先生

上尾中央総合病院 臨床検査科科长・感染制御室室長

(2011年9月5日収録)

## はじめに

熊坂 新年あけましておめでとうございます。今年の、新春座談会のテーマは「多剤耐性菌の現状と今後の課題」です。

一昨年の多剤耐性アシネトバクター (multiple drug-resistant *Acinetobacter baumannii*, MDRA) の医療関連感染 (healthcare-associated infection) がマスコミに大きく取り上げられ、さらに国内初の KPC (*Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase) 産生菌、NDM-1 (New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase 1) 産生菌が報道されました。

1980年代から続いている MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) 感染症は、現在でも最も高頻度に見られる感染症ですが、この10年間、耐性菌をめぐる状況は大きな変化が起きています。

### I. 薬剤耐性のメカニズム

熊坂 最初に、松本先生から薬剤耐性のメカニズムについて<sup>1~4)</sup>、簡単にレビューをお願いします。

松本 簡単に耐性のメカニズムについてご説明さ



松本 哲哉 先生

せていただきます。薬剤耐性のメカニズムには、①薬剤の分解や修飾、②透過性を低下して薬剤を入れない。③薬剤を菌体外にくみ出す、④作用部位を変異させる、という4種類に大きく分けられます(表1、図1)。中でも薬剤の分解は重要な耐性機構であり、 $\beta$ -ラクタマーゼが中心的な位置を占めています。 $\beta$ -ラクタマーゼの種類は、報告されているだけでもかなりの数に上り、最近話題になっている NDM-1 とか、KPC のような新しいタイプも  $\beta$ -ラクタマーゼに含まれます。

耐性のメカニズムを考える上で重要なのは、一つの菌が耐性になるときは、必ずしも一つの耐性機構だけが原因というわけではなく、複数のメカニズムが組み合わさって現れる場合もあるということです。例えば  $\beta$ -ラクタマーゼと efflux ポンプの両方を兼ね備えた形で耐性を示す菌もあります。特に緑膿菌は一つの菌でさまざまな耐性メカニズムを同時に発現することが可能であり、MDRP はいくつもの耐性メカニズムを発現して非常に高い耐性を示しています<sup>5)</sup>。

耐性菌は表2に示すようにこれまで多くの菌が出現し、その多くは世界に広がって問題となっています。耐性菌はどの薬剤に耐性を示すか、どれくらい高度耐性を示すかということも重要な点ですが、病原性という視点から捉えることも大切だと思います。例えば表3のように低い病原性を示す菌が多剤耐性になったとしても、感染症を起こす宿主の多くはコンプロマイズドホストが中心ですが、大腸菌や肺炎桿菌のようにときに健康人にも感染症を起こす菌や、さらには赤痢菌やサルモネラのように高い

表1 主な薬剤耐性機構

薬剤の分解や修飾	<ul style="list-style-type: none"> <li>・<math>\beta</math>ラクタム環の加水分解酵素 (<math>\beta</math>ラクタマーゼ)</li> <li>・アミノグリコシド修飾酵素 →リボソームとの結合親和性が低下</li> </ul>
透過性の低下	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ポーリンの変異・減少</li> </ul>
薬剤の排出	<ul style="list-style-type: none"> <li>・efflux pump (排出ポンプ)</li> </ul>
作用点の変異	<ul style="list-style-type: none"> <li>・抗菌薬結合部位の変異 →結合親和性の低下</li> </ul>

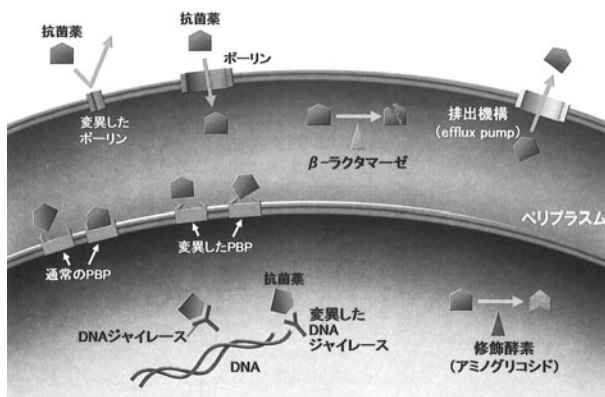


図1 耐性菌の主な薬剤耐性機構

病原性を有する菌が耐性を獲得した場合は問題がさらに大きくなると思われます。

熊坂 なるほど、カルバペネム系抗菌薬も分解してしまう MBL (Metallo- $\beta$ -lactamase) 産生菌は、今までは院内感染で問題になる緑膿菌やアシネトバクターなどのブドウ糖非発酵菌がほとんどでしたが、NDM-1は大腸菌や肺炎桿菌が MBL を産生してい

るので、もし、サルモネラや赤痢菌などのより毒力の強い腸内細菌科の菌種に、MBL 関連の遺伝子を持つ R プラスミドが伝達し、多剤耐性化が進行すると、公衆衛生的に大変なことになりますね。

ところで耐性菌と抗菌薬の開発は“いたちごっこ”であることは、抗菌薬開発の歴史から明らかです<sup>6)</sup>。(図 2)

表 2 主な耐性菌出現の歴史

報告年	耐性菌名	菌種	耐性抗菌薬
1961	MRSA	黄色ブドウ球菌	$\beta$ -ラクタム系薬全般
1967	PRSP	肺炎球菌	ペニシリン
1983	ESBL 産生菌	大腸菌、肺炎桿菌等	第 3 世代セフェム
1986	VRE	腸球菌	バンコマイシン、(テイコプラニン)
1988	MBL 産生菌	緑膿菌等	カルバペネム系薬
1990 年代	MDRA	アシネトバクター	一部薬剤 <sup>1)</sup> を除き抗菌薬全般
1996	VISA	黄色ブドウ球菌	バンコマイシン、テイコプラニン
1996	KPC 産生菌	肺炎桿菌 (腸内細菌科)	一部薬剤 <sup>1)</sup> を除き抗菌薬全般
2002	VRSA	黄色ブドウ球菌	バンコマイシン、テイコプラニン
2009	NDM-1 産生菌	大腸菌 (腸内細菌科)	一部薬剤 <sup>1)</sup> を除き抗菌薬全般

MBL: メタロ- $\beta$ -ラクタマーゼ、MDRA: Multiple Drug-Resistant *Acinetobacter* :  
KPC: *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase、NDM-1: New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase 1  
1) コリスチン、ポリミキシン B、チゲサイクリンなど

表 3 多剤耐性の獲得と菌の病原性

低病原性	中病原性	高病原性
緑膿菌 アシネトバクター 腸球菌	大腸菌 肺炎桿菌 セラチア 黄色ブドウ球菌	赤痢菌 サルモネラ コレラ菌 結核菌

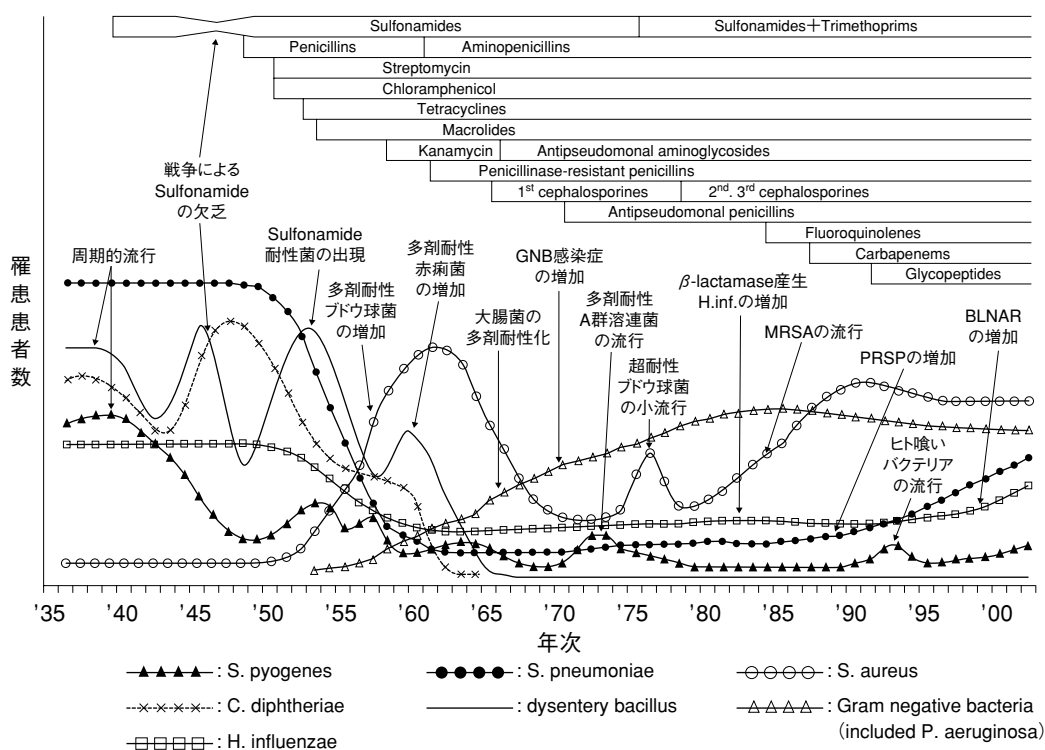


図 2 抗菌薬の開発と感染症の原因菌の変遷<sup>6)</sup>



## II. 抗菌薬の使用と耐性菌の出現

熊坂 1940年代にペニシリンが実用化されて間もなくペニシリナーゼ耐性黄色ブドウ球菌が確認されています。しかしこの耐性菌はペニシリン使用による突然変異ではなくペニシリンが開発される以前の保存菌株でも見つけれられています。わが国で抗菌薬の乱用が指摘されて久しいのですが、ほとんどの耐性菌は欧米で最初の報告があり、その後、かなりの時間が経過をした後、わが国で耐性菌が確認されています。MRSAが英国で出現したのは1960年代ですがわが国で医療現場に深刻な影響が出たのは1980年代ですね。MRSAは別としてバンコマイシン耐性腸球菌 (vancomycin-resistant enterococci : VRE)<sup>7)</sup>、KPC<sup>8,9)</sup>などは米国のほうがはるかに事象は深刻のようですが、この点について青木先生からコメントをお願いします。

青木 私は疫学的な広がりというのは、一つには、比較するときには必ず比較対照となるファクター以外は全部公平でないといけないので、実際は耐性菌を探すシステムの違い、感染コントロールのやり方、あるいは患者さんの重症度など、そういったものが全般的にそろった上で、いろいろな耐性菌の出方がどうかというような話になると思います。

ですから、イギリスに出てから日本、あるいは他の国で見つかったから日本、といった具合にいつも外国が先だから、外国のほうが悪いとは限らないと思います。サーベイランスのインテンシティ、あるいは扱っている患者さんの種類なども異なるでしょう。例えばアメリカの場合は非常に gunshot wound が多くて、一般的に入院患者さんはもしかしたら日本よりも重症かもしれないですね。また、医療制度のシステム上なるべく外来でやるようにして、うんとひどいものだけが入院ということになると、非常に重症な患者さんが集まるという構造があるかもしれません。

ですから、どちらが先だとか、どちらがひどいのではないかというのは、おそらくラーメン屋とすし屋を比べているようなもので、あまり意味のある論議にならないし、また建設的な話には進まないだろうと思います。

熊坂 国ごとの違いを比較することや歴史を振り

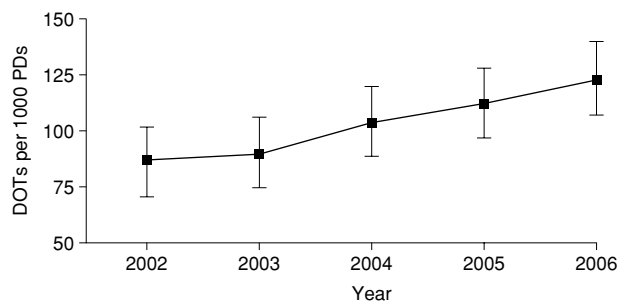


青木 眞 先生

返った上での議論に意味があるか無いかの判断は、それぞれの医療従事者の経歴や立場により違いが生じるのでしようが、最初に特定の国で特定の耐性菌が見つかるないしは増加するというのは、何か要因があるのではないかと思うのです。松本先生、どうでしょうか。

松本 耐性菌が出現する背景には抗菌薬の使用が重要だと思います。例えば VRSA とか VRE に関しては、キーになるのがバンコマイシンだと思いますが、全世界的にみると圧倒的に米国はバンコマイシンの使用量が抜きんでいるので、抗菌薬に曝露されて耐性を獲得したというのは理にかなっていると思います。(図3)

熊坂 確かに、米国の教育病院でのバンコマイシンの使用量は増加しているようです。さらにゾシン (TAZ/PIPC) やキノロン系、第3、第4世代セフェム系、カルバペネムなどの broad-spectrum な抗菌薬の使用も多いようです<sup>10,11)</sup>。



The mean (SD) vancomycin use at 22 hospitals increased significantly between 2002 and 2005 ( $p < .001$ ). DOTs indicate days of therapy; PD, patient days.

図3 米国の教育病院でのバンコマイシンの使用量の年次変化<sup>10)</sup>



上原 由紀 先生

耐性菌対策の柱は抗菌薬の適正使用以外に、医療環境の整備が重要です。例えば集中治療室（ICU）は、米国は個室化されているし、スタッフの質と量も恵まれていると思います。上原先生、この点はどうでしょうか。

**上原** 私はアメリカと言っても一つの病院しか見たことがありませんが<sup>12)</sup>、ICUも確かに全てみんな個室化されていて、isolationが必要な方はきちんとされているようでした。ただ、カテーテルの刺入部に思いっきり加湿器の蒸気が当たっていても平気であるなど、日本だったらたぶんそういうことはないだろうなという出来事がありました。今はそれしか思い出せませんが、いくつか似たようなことが見受けられました。耐性菌が増えることとどう関係あるのか分かりませんが、細かい気遣いのようなところはもしかすると日本のほうが進んでいるのではないかという印象は受けました。

**熊坂** ある意味で日本は一番、CDC（Centers for Disease Control and Prevention；米国疾病予防管理センター）のガイドラインの優等生、米国よりもCDCのガイドラインを遵守しているのではないかという説もあるくらいですが、どうでしょうか。

**青木** こういう比較の話をするときには、定義というのはとても大事ですね。ですから、「What is 優等生？」とか、「What is MDR？」とか、耐性も一つの抗菌薬だけに耐性になるのではなくて、松本先生がご説明くださったように、例えば4種類、5種類の抗菌薬に対して耐性化するわけです。ですから、いろいろな組み合わせで耐性化が起こる。おそらくいろいろな国で、いろいろな施設で、いろいろ

な組み合わせがあると思います。

実際、耐性率の比較などを検討しようとしたときに、そういったデフィニションの問題、特に単一の抗菌薬に対する耐性だけではなくて、複数の抗菌薬に対してどのような耐性を持っているかということがきちんと整理されないままに、何となく漠然と比較されたりすると、比較作業そのものがあまり意味のあるものになってこないということがあると思います。

ここで話すべきことなのか、もっと後半で話すべきことなのかよく分かりませんが、上原先生がおっしゃったように、アメリカ人独特の一種の不器用さというか、雑というか、本当に不潔になってしまっても大丈夫だとか、あるいは市中感染だったらグラム染色もしないですぐにレボフロキサシンのように、医療の形において妙に雑なところがいろいろあると思います。

**上原** ICUで聞いた看護師さんと感染症科の先生のやりとりの中で、マニュアルにはそうしろと書いていないと口答えをしている方がいて、「ふーん」と思ったこともありました。外来診療も結構レボフロキサシンが使われて、「よくなりませんのでよろしく」というような感じで、あとで紹介されても大変困るということもありました。これらを定量化して科学的に日米の違いを言うのはとても難しいことですが、国によって大きくバックグラウンドが違うのだと思います。

**青木** そうですよ。ですから、率とか、問題が見つかるタイミングだけを抜き出して扱うというのは、あまり建設的な議論を生まないような気がします。それよりは、ビッグピクチャーをきちんと把握することが大事だと思います。要するにペニシリンしかなかった時代には起きない問題ですよ。あるいは抗菌薬がなかった時代には起きない問題で、要するにある国が豊かになって、セファロスポリンも使えるし、場合によってはカルバペネムも使えるようになってきたということの表現が、多剤耐性菌の出現なんですね。

ですから、タイでもインドでもそれなりに経済力が付いてきて、それだけ高価な医療ができるようになってきたということの表現が、いろいろ名前の付く耐性菌の出現ということになるのだと思います。

### Ⅲ. 耐性菌の蔓延と感染管理

熊坂 なるほど、日本でいくつかの耐性菌の報告が英米に10年単位で遅れたのは、第2次世界大戦敗戦後、日本の国の経済状態が良くなかったことと関係あるかも知れませんね。しかしMRSAの急増は1980年代後半に起きたバブル経済より、若干先行していますね。

青木 ただ、経済力が上がってくるときに、抗菌薬は自由に使えるようになるけれども、感染管理のレベルが追いつかない。あるいは今度もタイの先生にわれわれの勉強会でお話しますが、对患者さん当たりの医療スタッフの数などが足りないということがあると、結局いろいろな複合的な要素で耐性菌というのは増えていくと思います。ただし、ある意味で国がリッチになった状況で初めて生まれてくる状況だとは言えると思います。

熊坂 グラム陰性桿菌の多剤耐性は確かに定義が混乱していますが、理解しやすいのはMRSAだと思います<sup>13~15</sup>。MRSAの国際比較をみても、北欧やオランダのように非常に少ない国がありますね<sup>16,17</sup>。

青木 MRSAの多寡を決めるファクターに対する質問ということでもいいですか。

熊坂 どうして国別にこんなに違ってしまったのかを振り返ってみる必要はあるでしょう。

青木 オランダに3年ぐらい前に連れて行っていただいて拝見しましたが、オランダ人というのは、まず国民性として抗菌薬が嫌いらしいのです。イギリス人もそういうところがちょっとあるらしいのですが、逆にフランス、スペインとか、どちらかというラテン系の人たちは「抗菌薬を早く出してよ」と言うような国民性らしいです。そういうところではやはり抗菌薬の使い方も緩くなるのではないかと思います。

あとは、オランダなどの場合は開業の先生が「抗菌薬を使わない」という選択をしやすいルールを持っているような印象を受けました。例えば中耳炎、あるいはものもらいになったりする。よくあるcommon diseaseですが、中耳炎はかなりの部分ウイルス性です。ものもらいなども放っておいても治ってしまうところもありますよね。

上原 勝手にはじけて終わりということですね。

青木 ええ、そうするとオランダでは「はじけさせなさい」と言います。日本だったら訴訟になってしまうかもしれない。

上原 そんなことを言ったら大変ですね。

青木 大変ですよ。でも、それを開業の先生が言えるように、国としてendorseしているんですよ。驚いたのは、オランダというのはヨーロッパで一番動物に抗菌薬を使っている国だそうです。そういった抗菌薬の使い方をしていながら、人間界での耐性菌の問題が起きないというのは、抗菌薬の適正使用から含めて、あるいは感染管理から含めてきちんとやれば、結構、耐性菌問題というのは抑えられるものだという一つの例なのかもしれないとも思います。

熊坂 院内感染の原因となる薬剤耐性菌は抗菌薬の選択圧の存在の下、出現・拡散すると考えられていますね。しかし、抗菌薬の開発・使用とは無関係に耐性菌が存在することも事実で、しかも自然界に生息する耐性菌を家畜、水産などで使用される抗菌薬が選択していることは確かでしょう<sup>18</sup>。オランダでは、養豚家はMRSA保菌リスクが高く、家畜と接触のある医療従事者のMRSA保菌率はその他の医療従事者と比較して高いという報告もありますね<sup>19</sup>。もともと鼻腔に黄色ブドウ球菌を保菌している健康な方も多いので、オランダではMRSAの感染管理が適切ということでしょう。

青木 ただ、その場合に単に抗菌薬の使用が非常にきちんと徹底しているということ以外の要素もあると思います。例えば感染管理の指導者の専門性の問題があります。日本のように本当の意味で感染症のことをご存じない方が医療機能評価機構に入って、感染管理のことをいろいろおっしゃるというのではなくて、オランダではたった1人の感染症のご専門、あるいは感染管理の専門の方が、オランダの全病院を見ていらっしゃいます。国全体のことが非常によく分かっていて、しかも非常に専門性の高い方なので、その方のアドバイスも非常に有効だということで、先ほどお話ししたように複数の因子が耐性菌の出現にインパクトを与えますが、その複数のファクターに働き掛けているという印象があって、それが最終的にはMRSAの少なさにつながっているのではないかと思います。

熊坂 医療機能評価機構の審査に限らず、保健所や厚労省の監査についても同じようなことがいえる



と思います。最低なのは、一昨年、都内のある大学病院で多剤耐性アシネトバクターのアウトブレイクがあり、この感染症の本質を十分に理解しない加熱気味の報道とそれに伴う警視庁の捜査が開始されたことです。警視庁の捜査に対して、日本医師会は強く遺憾の意を表し抗議をしたのは当然なことです。保健所で通常扱う医療関連感染は、結核、食中毒、インフルエンザ、ノロウイルスなどであり、多剤耐性緑膿菌、多剤耐性アシネトバクターなどの耐性菌感染症に関する経験はまれですので、医療機関の感染対策に専門家として対応することはできないでしょう。心ある保健所長の方は、この事実を認識され心を痛められていますよ。

話を MRSA に戻します。日本は MRSA 感染患者さんを全員隔離できるような状況ではありません。オランダの場合は患者さんを早期に見つけて隔離する、積極的にサーベイランス培養 (active surveillance culturing ; ASC) を行って保菌者を探し出し除菌を行う (search & destroy policy (S&D)) 方針が有効に機能していますね。

青木 そうですね。その通りです。

熊坂 MRSA がこれだけ蔓延してしまうと、オランダと同じ S&D は日本では意味がありません。ASC の有効性を検証した研究では、一定した結果は示されていませんが、日本と同様に MRSA が蔓延している英国から、ICU の患者を対象とし PCR (polymerase chain reaction) を用いスクリーニングと除菌の組み合わせが費用に見合う効果を生む可能性が示されており<sup>20)</sup>、わが国でも今後の課題となります。

わが国では、いわゆる院内感染の原因菌としての MRSA (院内感染型 MRSA (hospital-acquired MRSA, HA-MRSA)) による“MRSA パニック”を 1980 年代後半から 1990 年代前半にかけて経験しました<sup>13, 14)</sup>。これとは別に 1997 年から 1999 年にかけて米国で MRSA による市中肺炎・敗血症による小児死亡例が連続、世界の注目を集め、この MRSA は従来の MRSA とは異なり、市中で感染を拡大・流行するために市井獲得型 MRSA (community-acquired MRSA, CA-MRSA) と呼ばれています<sup>13 ~ 15)</sup>。

今では、米国でも日本でも CA-MRSA が医療施設に持ち込まれるという状況です。多剤耐性菌は医療施設に限らず一般社会とのかかわりに注目しなければならない時代です。VRE も京都府のサーベイ

結果では地域に定着しているようですね<sup>21)</sup>。

基質拡張型  $\beta$ -ラクタマーゼ (extended spectrum beta-lactamase : ESBL) 産生菌の場合は<sup>22)</sup> さらに急激に健康保菌者が増加しているようですが？

松本 国内においてもいくつかのサーベイランス<sup>23)</sup> のデータによって ESBL の状況を知ることができますが、2000 年代の前半ぐらいまでは ESBL の陽性率は大腸菌の中でも 3 ~ 4% ぐらいでした。それが 2010 年前後から 10% 近くを占めるようになってきています。さらに問題なのは、これまで特に感染リスクのない大学生を対象に調べても、10% を越えて ESBL の陽性者が見つかったというデータもあり、一般の市民の人たちの間にも ESBL が浸透してきている可能性が高い点です。

#### Ⅳ. ブレークポイントの問題点

熊坂 VRE の京都の例も、長期入院しているご老人のおむつ交換などの処置を介して、発症はしていないけれども VRE は確実に地域に広がっているでしょう。奥住さん、実際に臨床微生物検査を担当されている技師としてのご意見はいかがですか。

奥住 確かに耐性菌の検出状況は変わってきていることは事実です。検査結果からこの菌は〇〇薬に耐性ですと臨床の先生方にお伝えすることは非常に簡単です。ただ、薬剤耐性機構を研究されておられる先生方はその耐性菌にいろいろな名前を付けて報告しております。私も検査技師も、その耐性菌の名前を報告しなければいけないような傾向・風潮になってきております。このことは臨床の先生にとってはとても面倒で煩わしいような感じなのです。そんなに一生懸命に臨床検査で耐性の区別をする必要があるのでしょうか。先ほど松本先生がおっしゃったように、 $\beta$ -ラクタマーゼだけでも九十何種類ありますよね。それをいちいち確認検査・耐性遺伝子検出をして耐性菌の種類・名前を報告する必要があるのかと言うと、そんなことはいいのではないかという感じがしております。ただ大切なことは、検査結果から、普段見慣れていない薬剤感受性パターンを示す耐性菌が検出された場合には、その耐性菌の精査とともに、二症例目を出さない覚悟で、担当医、感染症医、看護チームの方々や ICT と連絡を密にし迅速に対応することが大切だと考えてお



奥住 捷子 先生

ります。

また、薬剤感受性試験では、CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute、旧 NCCLS : National Committee for Clinical Laboratory Standards、米国臨床検査標準委員会) の薬剤感受性のブレイクポイントが年々下がってきています。ということは、疫学的に見れば耐性菌が出るようなシステムだと私は思います。あれも何か納得がいかない。NCCLS は、感受性試験を行う抗菌薬に段階を設けており、日常的に行うもの、追加で行うもの、3番目のUの欄は尿路での抗菌薬の種類とブレイクポイントが書いてあり、PIPC 単独で  $64\mu\text{g/ml}$  でした。PIPC のブレイクポイントの記載はそこ以外に (U 以外) ありませんでしたので、検査室ではこの濃度を使用しておりました。話が飛んでしまってすみません。(表4~6)

熊坂 逆にゾシン (TAZ/PIPC) などは異常に高い設定ですよ。

上原 でも、次からだいたいぶ下げてくるだろうという話を聞きました。

熊坂 政治的というか、恣意的な要素が働いているように思いますか。

松本 CLSI のブレイクポイントについては、専門

家が真剣に議論された中で決められているというのは間違いなのですが、誰もが納得する基準になっているとはいえないかもしれません。ブレイクポイントの値が改訂される度に下げられているのは、おそらくアメリカの国内の耐性菌の状況を反映させた結果でもあると思います。確かにブレイクポイントを下げれば効果が期待できる抗菌薬は限定され、その抗菌薬を投与することによって入院期間も短縮できると思います。

ただ問題点としては、今の CLSI の基準はアメリカの状況には合っているのかもしれませんが、日本の耐性菌の状況は異なっていますので、新しい CLSI の基準をそのまま日本に当てはめると、先生がおっしゃるように、実際は効果が期待できるのに無効と判断される抗菌薬が出てくる可能性が高いと思います。それによって最終的にカルバペネムしか使えないという判断が多くなってしまいうのは、非常に問題があると思います。ですから私の個人的な意見としては、特にグラム陰性菌に関しては、新しい CLSI の基準をそのまま国内に適用するべきではないと思っています。

熊坂 CLSI のペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* ; (PRSP)) の判定基準の追加、変更をめぐってわが国にも、相当な混乱が生じましたね<sup>24)</sup>。

松本 肺炎球菌のブレイクポイントは、以前はどのような感染症に対しても一つの基準を用いていました。しかし肺炎と髄膜炎では当然、薬剤の移行が違いますので、同じ基準を当てはめるのには無理があるという意見が強くなってきました。どちらかという以前はブレイクポイントは髄膜炎をターゲットにした値だったと思います。しかし呼吸器感染症に関していえばペニシリンも十分使える薬ですので、そういった背景によってブレイクポイントの基準が二つに、厳密に言えば三つに分かれてきました。(表7)

表4 *Staphylococcus* 属：フルオロキノロン系薬のブレイクポイント変更 (2004~2007)

	2004 : M 100-S14 ( $\mu\text{g/ml}$ )			2005 : M 100-S15 ( $\mu\text{g/ml}$ )			2007 : M100-S17 ( $\mu\text{g/ml}$ )		
ガチフロキサシン	$\leq 2$	4	$\geq 8$	$\leq 0.5$	1	$\geq 2$	$\leq 0.5$	1	$\geq 2$
またはモキシフロキサシン	—	—	—	$\leq 0.5$	1	$\geq 2$	$\leq 0.5$	1	$\geq 2$
シプロフロキサシン または	$\leq 1$	2	$\geq 4$	$\leq 1$	2	$\geq 4$	$\leq 1$	2	$\geq 4$
レボフロキサシン または	$\leq 2$	4	$\geq 8$	$\leq 1$	2	$\geq 4$	$\leq 1$	2	$\geq 4$
オフロキサシリン	$\leq 2$	4	$\geq 8$	$\leq 1$	2	$\geq 4$	$\leq 1$	2	$\geq 4$

2005年はNCCLSがCLSIに変更になった年。脚注に試験的に1年間運用されその後再度見直す  
2007年のM100-S17では変化がない、2005と同じ



表5 CLSI/NCCLSにおけるバンコマイシンのブレイクポイント推移

年度	バージョン	<i>Staphylococcus aureus</i>			Coagulase negative <i>staphylococci</i>			<i>Enterococcus</i> spp.				
		S	I	R	S	I	R	S	I	R		
2011	M100-S21	<=2	4-8	>=16	<=4	8-16	>=32	<=4	8-16	>=32		
2010	M100-S20	<=2	4-8	>=16	<=4	8-16	>=32	<=4	8-16	>=32		
2009	M100-S19	<=2	4-8	>=16	<=4	8-16	>=32	<=4	8-16	>=32		
2008	M100-S18	<=2	4-8	>=16	<=4	8-16	>=32	<=4	8-16	>=32		
2007	M100-S17	<=2	4-8	>=16	<=4	8-16	>=32	<=4	8-16	>=32		
2006	M100-S16	<=2	4-8	>=16	<=4	8-16	>=32	<=4	8-16	>=32		
2005	M100-S15	M100-S15 以前は、 <i>Staphylococcus</i> spp. のみが設定			<=4	8-16	>=32	<=4	8-16	>=32		
2004	M100-S14				<=4	8-16	>=32	<=4	8-16	>=32		
2003	M100-S13				<=4	8-16	>=32	<=4	8-16	>=32		
2002	M100-S12				<=4	8-16	>=32	<=4	8-16	>=32		
2001	M100-S11				<=4	8-16	>=32	<=4	8-16	>=32		
2000	M100-S10				<=4	8-16	>=32	<=4	8-16	>=32		
1999	M100-S9											
1998	M100-S8				<=4	8-16	>=32	<=4	8-16	>=32		
1997	M100-S7				<=4	8-16	>=32	<=4	8-16	>=32		
1996	M100-S6											
1995	M100-S5	<=4	8-16	>=32	<=4	8-16	>=32					
1994	M100-S4											
1993	M100-S3											
1992	M100-S2											
1991	M100-S1											
1990	M7-A											
1989	M7-A											
1988	M7-A											
1987	M7-A											
1986	M7-A											
1985	M7-A											

表6 腸内細菌のブレイクポイントの変更 (2009～2011年) MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )

薬剤	2009 (M100-S19)			2010 (M100-S20)			2011 (M100-S21)		
	S	I	R	S	I	R	S	I	R
セファゾリン	$\leq 8$	16	$\geq 32$	$\leq 1$	2	$\geq 4$	$\leq 2$	4	$\geq 8$
セフトキシム	$\leq 8$	16-32	$\geq 64$	$\leq 1$	2	$\geq 4$	$\leq 1$	2	$\geq 4$
セフトゾキシム	$\leq 8$	16-32	$\geq 64$	$\leq 1$	2	$\geq 4$	$\leq 1$	2	$\geq 4$
セフトリアキソン	$\leq 8$	16-32	$\geq 64$	$\leq 1$	2	$\geq 4$	$\leq 1$	2	$\geq 4$
セフトジジム	$\leq 8$	16	$\geq 32$	$\leq 4$	8	$\geq 16$	$\leq 4$	8	$\geq 16$
アズトレオナム	$\leq 8$	16	$\geq 32$	$\leq 4$	8	$\geq 16$	$\leq 4$	8	$\geq 16$
エルタベネム				$\leq 2$	4	$\geq 8$	$\leq 0.25$	0.5	$\geq 1$
ドリベネム							$\leq 1$	2	$\geq 4$
イミベネム				$\leq 4$	8	$\geq 16$	$\leq 1$	2	$\geq 4$
メロベネム				$\leq 4$	8	$\geq 16$	$\leq 1$	2	$\geq 4$

M100-S20-Uで変更、KPC増加

表7 肺炎球菌の新しいブレイクポイント (CLSI)

疾患	S	I	R	投与方法
髄膜炎	$\leq 0.06$	—	$\geq 0.12$	静注
髄膜炎 以外	$\leq 2$ $\leq 0.06$	4 0.12-1	$\geq 8$ $\geq 2$	静注 経口

MIC:  $\mu\text{g/ml}$

呼吸器分離菌の薬剤感受性を従来の基準を用いて評価すると、PISPやPRSPは合わせて4割を越えていましたが、肺炎を対象に静注薬を用いる新しい基準に当てはめると、PISPが5%程度でPRSPはさらにそれ以下という結果になります。すなわち日本において肺炎球菌性肺炎はペニシリンでも十分使えるという判断になるかと思えます。

**青木** ある意味では非常に面白いディスカッションとしてお聞きしていたのですが、一体どういった要因がブレイクポイントを下げさせるか、松本先生からご説明があったと思いますが、色々な抗菌薬のブレイクポイントが下げられるということは、結局より効かない抗菌薬が増えてくるわけですね。別の言い方をすると、同じ投与量でも効きづらくなっているかもしれないというシナリオになります。

もしかしたらより重症化した患者さんを扱うような、例えば移植患者さんが増える動きがもしあったとしたら、同じ抗菌薬を同じ菌に対して使っても、要するに患者さんが弱っていますので、より抗菌薬が強くて効かないといけないという状況になってくると思います。

最近、私はある教科書の書評<sup>25)</sup>を書きました、イギリスの先生たちが書いた教科書ですが、MICと感受性の違いを言えというのがあるんですね。MICというのは純粋にin vitroの話で、感受性というのはその患者さんに効くかという臨床的な話ですよ。臨床的に効くかどうかというのは、MICに加えてその人の免疫状態とか、あるいは免疫状態が全く同じでも治療開始のタイミングなど、そういうもので違ってきます。

**奥住** 現在の薬剤感受性試験は、耐性菌検査。感受性検査：どの薬が効くのかではなく、耐性菌の種類、名前を付ける事に精力を費やしています。臨床医は耐性菌の名前が知りたいのではなく、この患者さんにはどんなお薬が使えるのか調べて欲しいと検査を出しているのだと思います。

**青木** その辺のことを考えながらお聞きしていましたが、アメリカでブレイクポイントが下がっていくというのは、松本先生がおっしゃったようなファクターの他に、もしかしたらより重症の患者さんを扱うようになった表現ではないか、またアメリカでは先ほど上原先生がおっしゃったように非常にマニュアル的に動く国ですから、日本人のように一種



熊坂 一成 先生

職人芸的にMICを勘案しながら、この患者さんではいけるのではないかと、この状況ではいけないのではないかと、ある意味で職人芸的なものがない。マニュアルにあるからやる、やらないという一種の雑駁な医療をやる環境では、より安全に患者さんをレスキューしようとする、ブレイクポイントを落とすしかないのではないかと思います。

ですからブレイクポイントが下がるという理由に、実はその国の医療が扱う患者さんの重症化とか、そういったものも関係しているのではないかと考えてお聞きしていました。

**奥住** 私の働いていた検査室で、日常検査に微量液体希釈法のMIC測定が始まったのは1980年代の初めでした。その頃は、マイクロプレートを用いて液体培地でMIC：最小発育阻止濃度を測定しました。日本化学療法学会では薬剤ごとのブレイクポイントが決められておらず、NCCLSの判定基準を取らざるを得なかったのです。そうすると、「こんなに濃度の高いところで、なぜsensitive：S感性になってしまうの。こんな仕事・検査結果は報告したくないわ」と思うことがたびたびありました。ところが、今はだんだんブレイクポイントが下がってきて、「うん、妥当だ」という感じになったということもあります。

MIC測定が始まった頃に、なぜこんなに高いところにブレイクポイントを取っているのですかと何うと、アメリカは投与量が多いからだという答えでした。ああ、そういうものなのかと。でも、例えば100菌株のMICを調べたときのMIC90(90%の株が占めるMIC値)を調べていると、何もこんな

高いところにブレイクポイントを決める必要はないのではないか、それから、なぜこんなに投与量を多くするのかということが疑問として残りました。平均体重が違うからでしょうとの解説もいただきました。

**青木** これは科学的なエビデンスはないんですよね。ただ、向こうの一種の国民性もあるのでしょうか。昔、私が抗菌薬はなるべくたくさん入れるんだという講義をしたら、ある立派な先生が、「乱暴なことを言うな。しこたま入れろと言うのは君だけで、他の偉い感染症の先生たちはみんな最小限入れろと言っている。その理由を言え」と言うから、私は自分の訓練の範囲内では、目の前の患者さんに最小限の投与量を決めるというのはなかなか難しい。ただし、ここまではマックスで入れられるということが分かるということで、一つは純粹にプラクティカルにここまでは入れられるというのが分かっているとやりやすい。それから、臨床感染症的に臓器がはっきりしていて、そこに菌が分かっている、そして十分量の抗菌薬を入れるとうまくいくはずなのです。そこでうまくいかないときは、要するに MIC の問題ではなくて、例えば膿瘍ができていたりとか、あるいは糞便が漏れているとか、そういった MIC 以外の問題だということが比較的、速やかに整理されて、次のアクションが取りやすいのです。

それを名人芸的にギリギリで MIC をちょっと超えるというようなことをやっていると、MIC を超えられなかったのか、あるいは abscess のような解剖的な問題なのかという問題の整理が進まない。常に目の前で abscess がある、ないということを判断できるならばいいのですが、特に脾臓炎などはそうなのですが、体の中で起きていることを想像しながら動かなければいけないときがある。そのときに解剖的な問題に移行せざるを得ないという整理をするためには、やはり多めの量のほうがアクションとしてはしやすい。

ただ、その中で幅はあるだろうと思います。ですから、サンフォードのマニュアルなどでもかなり幅があります。ゾウのような人と 30kg ぐらいしかない痩せた日本のおばあさんと同じというのはおかしいと思います。あとは、先ほど申し上げたように、大量になっていく背景には、より扱う患者さんの重症度が増してきているかもしれないということは

あるかもしれないですね。

あとは、理論的には少しずつ MIC が上がってきた株を、ギリギリの血中濃度しか作らないでやっていると、やがて耐性菌をセレクトしてしまうのではないかと。ですから、多少の MIC の増加は、全部ウォッシュアウトできるぐらいの高いレベルの血中濃度、組織内濃度を作ったら、かえってジワジワと上がってきた MIC の上昇には対処できるのではないかというのが、われわれ一般臨床家が使っている理屈なのですが。ただし、たくさんファクターがあるので、まあ、これ以上は…(笑)。

## V. 抗菌薬の PK / PD と TDM

**奥住** 以前のわが国の抗菌薬の開発には、多施設で多数の菌株の MIC を測り、そしてボランティアの健康成人の血中濃度、尿中濃度を測定し、また各種の動物実験での評価もなされ、何段階かの治験の結果から、先生方が適正量ということで、成人にはこれぐらいという投与量を決めていったのだと思います。例えばキノロンも 100mg、200mg という感じで決められてきておりました。当時は、治験薬が研究室に転がっていたわけです。自分の体調が悪くなったときに、「これは濃度依存だからたくさん飲めば効くに違いない」と言って…。

**熊坂** 分かっていたの。

**奥住** それは分かっていました。それで 2 錠飲みました。そうしたらもう駄目なのです。

**上原** 気持ちが悪くなる。

**奥住** 気持ちが悪くて、とにかく 200mg というのは私の体力では駄目なのです。

**熊坂** 何をお飲のみになられたのですか。

**奥住** OFLX のころ、タリビットだったとおもいます。これは飲めないのですから効かないですよと言いたいです。これこそ不適切用量になって。

**上原** それはそうですね。

**奥住** それから、いろいろなラボデータが悪くなりましたので、文献を探しました。東京都健康長寿医療センター、稲松先生のところに置いてきました。年齢や体重を考えると 500mg は苦しいです。

**熊坂** 年配の方の薬用量ということですね。その前に成人の慣用量についてですが、僕も 30 年ぐらい前は、ピペラシリン 1g を朝夕 2 回という処方最



も多かった中で、その処方ナンセンスである。6gから8gは使わなければいけないということを言っていたのですが、ようやく、今はそれが常識になってきました。ゲンタマイシンに関しても、以前とは全く違った量と投与間隔になっていますね。

これはPK (pharmacokinetics 薬物動態)/PD (pharmacodynamics 薬力学) パラメーターの知識と therapeutic drug monitoring (TDM) の普及も影響しているのでしょう。

話を戻しますと、副作用は必ずしも使用量だけではないので、おそらく奥住先生の体にはフルオロキノロンが合わないのではないかと思います、どうでしょうか。

**奥住** 合う人ばかりではないと思います。

**青木** おっしゃる通りだと思います。ですから、奥住先生のような方には正規の500mgは使えないので、フルオロキノロンの使用そのものをやめるべきです。逆にそういったエピソードで、underdoseを使って他の患者さんに耐性菌を誘導するようなことになることを、私は厳しく戒めたいと思います。よい例としてはペニシリンのアレルギーの問題がありますが、ペニシリン系を使おうとすると「アレルギーです」と患者さんがおっしゃるのです。ただ、教科書的には、患者さんがペニシリンにアレルギーだとおっしゃるときに、本当のアレルギーというのは少なく、ちょうどそのときに腹風邪をひいたとか、食べ合わせが悪かったとか、そういったことがあります。

ですから、具合が悪くなるということの内実は、先生がおっしゃったように、dose dependentの話なのか、あるいは全く別の話なのかというのは整理しないといけないと思います。抗菌薬の使用というのはとても大事だと思いますが、体重に見合ったfull doseで使えない種類の抗菌薬は、別のクラスの抗菌薬を使用すべきだと思います。

今度は逆に低用量でもよく効いたという方の責めも受けるのです。「青木先生、ピペラシリン一日2gでよく効きました」と。でも、ある方が胸水で来て、ピペラシリン2gを入れたら非常によく効いた。正解は結核だったんです。ですから、自然治癒するんですね、膀胱炎などは抗菌薬を使っても使わなくても、だいたい半々でよくなります。消炎鎮痛剤だけとキノロンをやったら、同じようによくなる。す

なわち患者さんがよくなるということには、抗菌薬が効くということ以外に、ものすごくたくさんの方があるんですね。

ですから、ある薬が合わなかった、あるいは効いたというものをin vitroの、あるいはTDMの世界だけに持ち込もうとする危険が、この国には非常に多いと思います。実はTDMもいろいろな罫があって、これは薬剤師の方にはお気の毒なのですが、例えばバンコマイシンでTDMをやったら、実は患者さんのsurvivalが上がったという本当の意味でprospectiveなスタディはないし、アミノグリコシドのTDMをやることによって、その患者さんのアウトカムが本当によくなるというのは恐ろしくないのです。

**熊坂** 確かに、以前からバンコマイシンのTDMが腎障害や聴神経障害を防止するという明確なエビデンスはない、ことにピーク値の測定はclinical outcomeの改善とは無関係という見解はあります<sup>26)</sup>。2009年、バンコマイシンのTDMに関してthe American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America (IDSA)そしてthe Society of Infectious Diseases Pharmacistsの3団体によるconsensus reviewが公表され<sup>27)</sup>、このconsensusが2011年のIDSAによるMRSAの治療に関するclinical practice guidelines<sup>15)</sup>へと続くわけです。このIDSAのガイドラインでは、まさしくWhat are the recommendations for vancomycin dosing and monitoring?という様な多くのclinical questionsにExpert Panelsが現時点での回答を提供しています。バンコマイシンのTDMは症例を選んで実施すべきで、全例にすべきではないという意見ですね。

**青木** 私はTDMの適正使用には賛成なのですが、一方で日本では、MICの数値とか、TDMのピーク値という数字が非常に独り歩きする傾向があるんですね。それは、最終的に臨床的なアウトカムにどれだけ関与しているか、あるいは関与していないかという一種の謙虚さとか、臨床の難しさのようなものは十分勘案されていない現象だと思います。そういったことが昔からこの国の感染症の領域の深い問題だと思います。不思議と数値化が好きなのです。

その数値化作業そのものがやがて目的化してしまつて、MIC測定マニアとか、あるいはTDMマニ

アミたいなものが生まれてきてしまうと思います。ですから、私の患者さんは必ずTDMもやりますし、奥住先生にMICを測っていただかないといけないのですが、それだけではないということは、僕らは謙虚にならないといけないと思います。

実はMRSA事件のときも、SARSのときも、HIVのときも、あるいは新型インフルエンザのときも、根っこにそういった臨床的な、分からないことがあまりにたくさんあり過ぎるという状態を扱う人が少な過ぎる。言い換えると疫学の専門家とか、あるいは臨床家の専門家が大きなストラテジーを立てるところにいないというのが、ものすごくこの国をゆがめていると思うんですよね。

ですから、そういったことが認知されない限りは、アシネトバクター事件もまた繰り返されるでしょうし、新型インフルエンザがまた起きたときに、また同じように成田空港にお医者さんが集められてやるということになると思います<sup>29)</sup>。つまり、反省するためのデータが集まらない状態で物事が走ってしまう。そうすると10年後に、TDMを測ったことがよかったのだろうかとか、MICのブレイクポイントを変えたことが日本にとってよかったのか、悪かったのか。それがどちらかというところエモーショナルベースで語られて、本当の意味でのoutcome measurementが起きてこないと思います。

## VI. 重症感染症治療のアウトカム測定

上原 私は青木先生のご本で勉強したので、とにかく使える薬を十分に使って、駄目なら他の原因があると考えるようにして、順天堂はそうなっています。しかし、逆に同じ病気を診たときに、日本では少ない量で短い期間でよくなるのだから、そのほうがいいではないかという、一つの物事について二つの議論が展開されているような気がします。

青木 それはとても大事な意見で、そこに真実があると思うんですよ。短期間でいい人もいるし、少量でいい人もいる。日本人の体格に合うものがあったらいいと思いますよ。

上原 まさしく青木先生がおっしゃったように、経験や印象だけで個々がばらばらにものを言うのではなく、医学はやはり科学だと思いますので、どういう方が少なくっていいのか。日本人全体が少なくって

いいのかを考えなくてはと。

青木 それは面白いリサーチアジェンダだと思いますね。

上原 日本でもそのような研究をしなくてはいけないと思うのです。

青木 実際、オランダでは肺炎球菌の肺炎なんて3日ぐらいしか治療しませんよね。

上原 そうですね。アメリカも、いろいろなガイドラインでは治療期間はしだいに短いほうに流れてきていると思います。日本でこうやっていて果たして大丈夫なのか。大丈夫ならそれでいいと思うのですが、そこをもうちょっと科学的に証明できるようにしたほうがいいと思いますね。

青木 疫学的なデザインをきちんとした上で、アウトカムを測定していく。

上原 そうですね。それは最近しばしば思うことなのです。「では、お前はできているのか」と言われると、何も言えませんが。

青木 オープンマインドはすごく大事だと思うのですが、一方でエモーショナルにならないで、きちんとクールに「じゃあそれをスタディしよう」という感じになっていくといいと思います。

上原 おっしゃるとおりです。そういうふうになればいいと思いますね。

青木 イギリスでHPVのvaccinationが始まりましたが、その有効性を10年間prospectiveにきちんと測定することになりました。実際にHPVなんてかかってもほとんど自然に治ってしまうでしょう。治らない人の極めて数パーセントがcancerになるわけですよね。ですから、このスタディというのはものすごく大きな分母が必要なのですが、それを国家的にやろうとしたわけです。

一方、他の国はポロッと認可してしまっただけで、それが本当に日本人に効くかどうかを10年後に誰も言えないですね。

熊坂 話を耐性菌に戻させていただきます。EBM (evidence-based medicine) のブームは去りましたが、残したものは論文の正しい読み方ですね。結論のみを見るのではなくて、方法を吟味すべきであり、今後、日本に定着していくのではないかと思います。

重症感染症の場合のアウトカムは生存で決めることが妥当でしょうか。

**青木** 感染症のスタディのアウトカムを何に設定するかということですか。それは微生物の種類とか、患者さんのポピュレーションによっても違うと思うので、なかなか難しいと思いますが、一般的にスタディの対象として、具合の悪い患者さんになればなるほど、clinical outcome の判断は難しいと思います。

僕もさんざんアシネトのときに悪口を書いたのですが<sup>29)</sup>、要するにアシネトが出た患者さんが死んだときにも本当の原因は分からない。末期の癌かも知れないですね。

**上原** そうですね。最後に「ついに出了、もう駄目だ」という感じですね。

**青木** あれで悪者にされたのなら、重症患者は扱えないという感じですけども。

## Ⅶ. 今日の耐性菌の広がり方

**熊坂** 耐性菌は先進国で発生し、その後、世界各国に広がっていくというパターンが一般的でしたが、2009年に報告されたNDM-1産生菌は、2010年に日本でも分離され、インド、パキスタンからイギリスをはじめとする世界各地に広がっています。この背景には、発展途上国の一部では抗菌薬が医師の処方箋が無くても入手可能であること、これらの国に手軽に旅行できるようになったこと、さらにメディカルツーリズムなど、様々な要因が絡んでいます。さらに海外旅行をされたことのない方からこれらの新たな耐性菌が分離されていますね。従来の耐性菌に関する常識や経験では対応できない面もあるのですが、上原先生はこのような現状に対してどのように考えられていますか。

**上原** 今年4月に韓国でInternational Symposium on Antimicrobial Agents and Resistanceという、主にアジア地域の国々が集まる耐性菌の学会がありました<sup>30)</sup>。そこでお知り合いになったインド南部の中核病院の先生から、病院のアンチバイオグラムを見せていただくことができたのですが、その病院ではICUも non-ICUもグラム陰性菌の多剤耐性が深刻な問題になっていて、陽性菌はあまり問題になっていないという感じでした。ですから、そういう地域を旅行するというのは非常にリスクが高いと思う反面、日本でも例えば外来で普通に若い女の方が

腎盂腎炎でやってきて、いきなりESBL産生菌が検出されるということ、多くはないですが目にするようになってきています。

先ほどの松本先生のお話のように、きちんと把握されていないだけで、実は結構、潜在的に世の中に耐性菌が広まってしまっているのではないかと思うことが増えてきました。熊坂先生が最初にお話しになっていたように、耐性菌が海外のあちこちで問題になって、日本でそれが発覚するのがだいたい20年後というのが多いようですが、もうすでにそれは水面下で始まっているのではないかと思います。

私たちにできることと言うと、抗菌薬の余計なプレッシャーを国全体にかけないことなのではないでしょうか。何でも経口セフェムを出したりしているうちに、そういう菌がセレクトされて、次第にそれがマジョリティになってしまうのだと思うので、この点については感染症診療や微生物の検査に携わる人の努力が必要なのではないかと思います。

また、サーベイランスについては、検査室と開業のクリニックの先生からたくさんサンプルが届くようなところで、もう少し積極的に耐性菌のサーベイランスをしてみてもいいのではないのでしょうか。今は大学病院に勤めていますが、やはり患者さんの層が特殊だと思うので、いろいろなクリニックからも検体が届くようなところで果たしてどうなのかということが、もう少し調べられていくべきなのではないかと思っています。費用の問題などもありますが、国の状態を正確に把握するということが大事なのではないのでしょうか。

**松本** 今は誰もが簡単に旅行できて、多くの人が世界中を行き来する状況なので、耐性菌も人の移動に伴って国から国へ運ばれて入ってくるのは当然のことだと思います。耐性菌が広がっている地域として、アジアを始めとしているいろいろな国がありますが、一つの国で発生して他の国に広がるのはしょうがないのではないかと思います。

ただし耐性菌の拡散を食い止めるのは難しいとしても、状況を把握するという意味でサーベイランスはすごく大事だと思います。上原先生が言われるように、市中のクリニックと大学病院では患者が違っている可能性がありますので、地域の状況を的確に知るためには、やはり広く一般の施設をピックアップしてサーベイランスができると、より良い



現状把握ができるのではないかと思います。

上原 耐性機序は全ての株に調べなくてもよいと思いますが、感受性率ぐらいはモニターできたらいいのではないかと思いますね。

## VIII. 保険制度とマスコミの問題点

熊坂 私は長年、東京都の衛生検査所精度管理専門委員を務めさせていただきましたが、開業の先生からは、血液培養とか髄液は出ないのです。尿、喀痰、婦人科領域の検体が多いのです。

青木 実際に僕も水曜日に開業の先生のところまでエイズ外来をやらせてもらっていますが、普通のエイズ由来の膀胱炎とか風邪も診るのですが、風邪だなどと思ったら、グラム染色はやらないし、痰の培養も出さないのです。また、開業の先生のレベルで、そういったフロントラインで微生物学的な検査に抑圧的なベクトルとして、うんと点数が低いと聞いています。

私は前に大手の検査会社の社長さんだった方と親しいのですが、話にならないぐらいに安い。また、検査会社に検体が来ても、ひどいやり方でやっても、まっとうなやり方でやっても、同じ値段ですよ。つまり一つの培地に1人分を塗っても、12等分して12人分の痰を乗せても同じ値段です。ですから、そういった microbiology の audit も入っていないし、点数も安いしということで、世界に冠たる抗菌薬開発能力がある一方で、ものすごくブアな、コマーシャルなラボの様子があります。少しでもそういうものを改善しないと、ますます正確なデータは出ないのではないかと思います。

熊坂 全国規模の微生物検査の外部精度管理調査は実情を反映していないことは私達も長年にわたり訴え続けてきているのですが、実情は改善されません<sup>28, 31)</sup>。

青木 それから、開業医のオフィスで、患者さんの入り具合に左右されないコミュニティでの感受性データをキャッチするような仕組みがないといけません。それは具体的に何かというのは分かりませんが、開業の先生は、本当は抗菌薬がいらないと思っても、出さないと二度と患者さんは来ないし、血液培養なんかやろうとしたらもう来ないでしょうね。あそこへ行くと血ばかり採られるみたいに

なってしまうので、本来あるべき感染症診療のプラクティスがやりにくい要素がありますよね。抗菌薬を出さない医者には行かないですよ。

奥住 それは国民皆保険制だからですか。

青木 あとは薬好きというのものもあるかもしれません。富山の何とかの薬というのがありますよね。

熊坂 昔に比べると抗菌薬を要求する患者さんは減ってきているのではないかと思います。「あなたは風邪だから抗菌薬は要らない」と、ちょっと時間をかけて説得し、納得していただいています。

青木 欲しがる患者さんを説得すると何点か付くといいですよね(笑)。

奥住 説得料いくらって(笑)。

青木 その時間で5人分処方したほうが、たぶん収入的には上がりますよね。

熊坂 確かにそのあたりに問題があります。

青木 私の父も開業医ですが、やはり開業の先生は一企業の社長ですから、つぶすわけにはいかない。

熊坂 僕も開業医の息子です。でも、結局、父の診療所をつぶしてしまいました(笑)。父も僕と似たようなスタンスで風邪の診療をしていました。話を戻しますが、多剤耐性アシネトバクターもアフガニスタンに派遣された米兵から分離されていますし、アジア各国を中心に拡大しており、かなり深刻な状況です。感染症関連の学会の講演を拝聴した限りでは、日本とかなり違った医療環境、すなわち接触感染予防策はもとより標準予防策もとれない劣悪な入院環境がこの問題の根本にあると思います。多剤耐性アシネトバクター感染症といっても、国によってその内容はかなり違うと思うのですが、一昨年のマスコミの報道姿勢を含めて、青木先生のご意見をお願いします。

青木 アシネトバクター事件が基本的に伝えているメッセージは、日本はリッチだということです。ですから、アシネトバクターが問題になるほど、抗菌薬を使って、しかも途上国ならとっくの昔に諦めているような患者さんも救っている。白血病になったら途上国なら諦めるとは思いますが、豊かな国では Transplant をしたりする。ですから、国力が豊であるとか、あるいは高度医療をやっているということの表現だと思います。

アシネトバクターが出てくるのがけしからんというようなマスコミの論調があると思いますが、

それは僕に言わせると、病院に行って看護師さんがいたらけしからんとか、MRIがあったらけしからんと言っているのと一緒に、病院という高濃度に抗菌薬を使う環境にはいるものなんですね。もちろん偶然にいろいろなファクターによって多少耐性化が進んでいたりはすると思いますが、高度の医療をやるとどういった副産物があるか。それをどれぐらい国民がサポートする気持ちがあるのか。基本構造としてそういったことの整理の不十分さというのはあると思います。

もう一つは、マスコミの不勉強さというのはひどいと思います。例えばCNNだと、Guptaという医療の専門家がいて、さまざまな耐性の問題にしても新しい医療技術にしても、彼が臨床的に「ちょっとこれは」と思うようなことは問題にさせない。マスコミにも臨床的なきちんとした常識があるわけです。熊坂 CNNのChief Medical CorrespondentであるSanjay Gupta MDのことですね。私も数年前からiPodを購入しiTunesのpodcastで勉強しています。それからABC World NewsのanchorであるDiane Sawyerも医師ではないけれどすごい方ですね。KPCの報道も日本とはかなり切り口が違いました。このお二人に共通していることは、3.11の大災害の時もそうでしたが、見識が高く行動的でプロフェッショナルとしての現場からの報道です。

青木 アシネトバクターの問題がそんなにいやだったら、やることは簡単で、重症患者を拒否して培養をやめればいいわけです。抗菌薬をジャンジャカ使いながら…。

奥住 検査をしなければいい。

青木 そう、先生のところに検体を出さなければいいんですよ。

奥住 私も楽でいい(笑)。

熊坂 山口恵三先生も以前、多剤耐性緑膿菌のアウトブレイクがマスコミの話題になった時に同じようなことをおっしゃっていました。

日本の大病院で分離される多剤耐性アシネトバクターとタイの奥地で蔓延している多剤耐性アシネトバクターの問題、これは同一に論じられないと思うんです。

青木 あとは、いろんな地域で出てくる耐性アシネトバクターが、今度は患者さん自身はタイの奥地から移動することがなくても、食べ物に混じってくる。

2年ぐらい前に一度も世田谷区から出たことのないラーメン屋のおやじがコレラになっているのです。やはり食べ物はトラベルするわけですよね。人間だけではなくて、実は食物もものすごい勢いで世界中を回っている。ですから、バックグラウンドは違えどもいろんな国でできてくる耐性菌というのは、いろいろなバリアを超えてこの国に入ってくると思います。

熊坂 そうですね。

## Ⅷ. 感染症関連の四学会からの提言

熊坂 多剤耐性アシネトバクターに関して感染症関連の四学会(社団法人日本感染症学会、社団法人日本化学療法学会、日本環境感染学会、日本臨床微生物学会)は、現時点における問題点、将来に向けた改善点を提言として2010年10月にまとめ発表しました<sup>32)</sup>。このようなことは前例がありませんが、学会が合同して、このような行動をとることにに関して皆様のご意見を伺いたいと思います。最初に松本先生、お願いします。

松本 このときは多剤耐性アシネトバクターが急に社会問題化したということで四学会が提言を出していますが、その背景には多剤耐性アシネトバクターだけではなくて、多剤耐性菌全般に医業現場がうまく対応できるような状況になっていない現状があります。この提言の主なターゲットは厚労省や国ですが、少なくとも耐性菌を取り巻くさまざまな状況を改善してほしいというのが主なメッセージでしたので、四つの学会が共同で提言を出したことがきっかけとなって、今後少しずつ状況が変わってくることを期待しています。

ただ、四学会は多剤耐性アシネトバクターだけを問題視して、他の耐性菌はあまり問題にしていないという誤解を生じることが心配です。四学会は多剤耐性アシネトバクターを始めとして、耐性菌の問題がさらに深刻化する可能性が高いため、検査面での対応や、抗菌薬の開発、感染対策の充実、保険診療のあり方など、厚生労働省や国に積極的に取り組んでもらいたい課題を指摘し、要望を述べたということだと思います。

熊坂 四学会の提言には、

1. 多剤耐性の定義を決める必要性、

2. 全国レベル・地域レベルでの耐性菌サーベイランス、
  3. 現在進行形の症例に役立つ施設内サーベイランス、
  4. 多剤耐性菌検査が実施できる環境整備、
  5. 感染対策への十分な財政的支援、
  6. 感染症診療、感染対策に従事する人材の配置と育成、
  7. 未承認薬の早期承認、
  8. 新しい治療薬の研究開発を促進する仕組み作り、
- が含まれています。奥住先生は、臨床検査技師の立場からこの提言に対してコメントをお願いします。
- 奥住** 検査技師にとっては、非常にうれしく思いました。例えば、この提言のもっと奥深くを考えると、例えば私たちは *Acinetobacter baumannii* という名前でも報告書を出していますが、実は非常にお粗末な検査をしています。

## X. 自動機器・同定キットの問題点

**熊坂** *Acinetobacter baumannii* complexの話ですか。

**奥住** はい。とにかくきちんとアシネトバクターは同定できていません。それは告白いたします。多剤耐性のアシネトバクターとして保存してあった株を純培養し再同定し、*Pseudomonas putida* が約1割ありました。

**熊坂** 先ほど申し上げた外部精度管理でも、現状の問題点、混乱はある程度は把握できていますが、困ったことです。

**青木** そのきちんと同定できない理由は何なんですか。

**奥住** 自動の機械で99%、*Acinetobacter baumannii* complexとして出てきます。

**青木** その機械が悪いんですか。

**熊坂** 数値同定の宿命ですね。おそらく人がやっても同定でそのくらいのエラーは出るかもしれないし、昔はそこまで同定できなかった。なかなか難しいところもあるのです。僕も奥住先生や他の先生に頼んで再同定していただくことがあります。臨床検査技師が分離された菌の意味付けを知らずに、出たものをそのまま出してしまうのです。私は、その菌がどの程度の頻度で出るのか、患者さんの背景を

考えたらおかしいではないかと考えるから誤同定を発見できるのです。検査技師のコロニーを見る実力というのは、昔に比べてどうでしょうか。

**奥住** それは低下しているのではないのでしょうか。それから、いけないことは、自動の機器を販売する会社が、「コロニーを見なくても、従来の検査方法を追加しなくても、機械が出した菌名で大丈夫ですよ。省力化、コストが抑えられ、迅速に結果がでます。だから、この機械を入れましょう」という販売戦略で持ってきているのです。

今は大きく分けて2種類の自動機器が導入され、7割近く占める機械と3割、あと本当にごく少数の機種と方法が使われています。この7割の分はアシネトバクターを3種類しか同定できません。約3割の機械のほうは十種類近く同定できます。それから、この菌自身の性格ということもあります。さあ、どうしましょうと。ですから、最初、厚労省のほうは、MDR-Abと言っていたのが、Aまでにしました。

**青木** 名前を付けるのが難しいと教えていただきましたが、それがどの抗菌薬に効くというのは当たっているんですか。

**奥住** それもMICと言いながら、ブレイクポイントMICなのです。CLSIのS, I, Rの濃度のところで合致するように、2~3濃度段階で、倍々希釈の濃度をたくさん取っていません。ですから、例えばMRSAのバンコマイシンのMICは、今すごく上がってきているようになっていますが、それもよく分かりません。実態は分かりません。

**熊坂** 2 $\mu$ gとか、12 $\mu$ gという話になる。

**奥住** はい。

**熊坂** そこをどのようにまとめるか。みんなで頭を使ってまとめられるといいですね。ところで同定キットが出てきたのは今から30年以上前ですよ。

**奥住** 70年代にアピが導入されました。

**熊坂** すると40年も前ですね。そのときに今までの同定法でもそんなに正しくなかったということも分かってきたんですよ。

**奥住** 同定といっても多くは、属レベルの作業でしたが、キットを使ってグラム陰性桿菌では、種レベルまで報告できるようになりました。ただ、アピのデータベースをもとに自動の機械を作ったという経緯があります。自動の機械を作ったのですが、片方は30種類の生化学的性状等を入れている。片方



は薬剤感受性試験と生化学的性状等を一つのパネルでやるために、生化学的性状試験が少ないということがあると思います。

熊坂 まあ、それは話し出すと一晩かかってしまうから(笑)。

## XI. 日本臨床微生物学会の対応と JANISのサーベイランス

奥住 それから、先生、MRSAが出たころに厚労省のほうでは、最初の頃はMRSAという言葉ではなくて、多剤耐性菌対策ということで議論していったと記憶しています。2006年にCDCで出たものも多剤耐性菌という言葉ですよ。タイトルでは耐性菌の菌種については言っていない。ところが、あのときに厚労省は多剤耐性菌から多剤耐性黄色ブドウ球菌：MRSAの届出とかいい始めたために、VREだ、MRDPだと一つ一つ耐性菌が出ると、それを法的に届出に上げていかなければいけないという愚かなことになってしまっています。

熊坂 それは厚労省よりも、私たちの責任のほうが大きいのじゃないかな。

奥住 私たちの責任が大きいですか？ 有識者会議というのがいけないと思います(笑)

上原 この提言はアシネトバクターに限らず全ての菌に適用できる内容だと思うのですが、これだとアシネトバクターだけが悪いみたいですね。耐性菌対策全般に使える内容だと思います。メディアやインターネットで良い情報も悪い情報もすぐ世の中に拡散しますが、多剤耐性アシネトバクターが巷で話題になったからそれについてあわてて提言を出す、ということだと、我々も情報に振り回されているのかもしれない。

熊坂 基本的には、よくまとまっていると思います。2010年9月以降の多剤耐性菌に関するさまざまな報道を受け、細菌検査の現場でも混乱が生じています。日本臨床微生物学会では、まず細菌検査に携わっている多くの臨床検査技師の方々を主な対象として、「多剤耐性菌検査の手引き」をホームページに公開しましたが<sup>33)</sup>、本学会の編集・ホームページ委員長の松本先生はこの手引きを公開するにあたって、相当、苦勞されたでしょう。

松本 多剤耐性アシネトバクターのような多剤耐

性菌が社会的に問題になってくると、検査技師さんも非常に難しい立場に立たされると思います。まずドクターが心配になって検体量は増えますし、問い合わせも増えてきます。さらに抗菌薬は何を使えばいいのかという相談まで、検査技師さんが質問される場合もあります。

一般の検査室におけるアシネトバクターの同定についてはまだ検査の方法が確立しておらず、以前は“多剤耐性”と判定する基準も定まっていなかった状況で、検査技師の方々にそれらを全部背負わせてしまうのはちょっと酷だということがありました。そこで検査技師の方々を主な対象として、何らかの示唆が与えられるような情報提供の場を早めに作らなければいけないということで、日本臨床微生物学会のホームページ・編集委員会の方々を中心に声を掛けて、随時内容は変更できるので早く原稿を出して欲しいとお願いして掲載の運びになりました。

このホームページがどれだけ検査技師の方々に役に立ったのかについてはまだ検証しておりませんが、今回のような非常事態が起こったときには、関連する学会は迅速に必要なアクションを起こさなければいけないと思っています。

奥住 先生方は、KPC産生菌やNDM-1などの多剤耐性菌が水面下で広がっていないかということで、2010年の年末に全国から菌株を集めました。あの結果からは水面下では広がっていなかったように思います。

熊坂 若干の問題はあるにしても、ラボラトリーベースのデータは、日本はかなりいいと思うのです。アシネトバクターは何千株でしたか。

松本 JANISのサーベイランスに基づいた結果ですが、アシネトバクターは全臨床分離株の1%を占めています。その1%の中の0.2から0.3%が、国内で定められている多剤耐性アシネトバクターの定義に当てはまる菌です。すなわち、国内の現状として多剤耐性アシネトバクターは日本では非常にまれな菌と言えます。

奥住 ただ、JANIS自身のサーベイランスに時々えらく腹を立てるときがあるのです。というのは、例えば昔のことですが、「ABPC感受性の緑膿菌が報告されました。検査室の温度差ですね」と言われると、私はカチンとくるんです。

熊坂 そういうデータは外さなければいけない。  
 奥住 そうではなくて、このデータはおかしいのではないかと行って、必ずやりとりをして、その菌株を回収し同定が間違っているか、感受性検査が間違っているのではないかと、記入ミスかをきちんと判断すべきだと思います。ここ数年それはなくなりました。最初のころは腹を立てて、「くそっ、検査室をばかにするな」と思っていました。

熊坂 まだ20年はたっていないと思いますが、10年はたっていますね。

松本 10年はたっています。

## XII. 日本環境感染学会のポジションペーパー

熊坂 日本環境感染学会からも「多剤耐性グラム陰性菌感染制御のためのポジションペーパー」が発行されました<sup>34)</sup>。多剤耐性グラム陰性菌における感染制御の問題は、多種の菌種が複雑に関与しているため、原因が複雑で、エビデンス不足の状況ではあるものの、「とりあえずどうしたらよいのか、方向性だけでも出して欲しい」という現場からの切実な要望に応える形で、日本環境感染学会を代表する専門家による多剤耐性菌感染制御委員会を組織し、コンセンサスをまとめたものです。このポジションペーパーについて、青木先生のご感想はどうでしょうか？

青木 一応、みんな読みましたが、いいのではないかと印象です。ただ、すでにやれるところはやっていて、あとは人員やお金の関係でやれないところはやれないということで、ない袖は振れないというような現場の意見はありますね。

熊坂 おっしゃる通りだと思いますね。やはり、大きな病院の方々がまとめられたのではないかと思います。

青木 これも、結局、ある調査・観察をやりますよね。そうすると、観察結果が出る。アシネトバクターは何パーセントとか、MRSAは何パーセントだと。そのパーセンテージがこうだったらこのようにするとか、あるいはパーセンテージがこうだったらこうしないとか、そういうアクションプランがないといけない。ところが、先ほどのTDMとか何かと同じで、調査をやっておしまい。

ですから、日本で培養される菌のうちの何パーセントが何という名前とか、こういった感受性であっ

たら、上原先生の日常をどのように変えるのか。もしかしたら研究結果がいかにあれ、やることは今までと全く一緒なのかどうかというのが大事なことだと思います。

微生物のデータが出るということと、本来的な問題の構造、例えば抗菌薬を乱用するとか、長く使い過ぎるとか、そういったことに対する一種の修正のベクトルが入るかどうかというのは、必ずしも一緒ではないですよ。ですから、やりっ放しというのではなくて、それがどのように現場にフィードバックされるかということが最初に整理された後で、こういったことをやるということが大事だと思います。

特にお金がかかるし、人員もかかる。もともとカツカツの状況で回している現場に、こういった福音として手がさし伸べられるかということがあまりプランされないままに、データだけが入ってきてしまわないかということは、ちょっと気になるころではありますね。

前、国の病院にいたときに思ったのは、ものすごい量の報告やアンケート調査というのが、毎年年末に予算消化のために出ますが、誰も読んでいないですよ。

奥住 あれは予算消化のために出るんですか（笑）

青木 だから、日本の森が減っていただけだなと思うような…。

だから、ここまで日本はお金のことで追い詰められてしまっているのだから、そろそろ本当にそのアウトカムをどのように使うのかということ整理した上でやる。疫学的に意味のあることなのかどうか。それはおそらく微生物の種類によっても違いますが、そういったことが整理されていかないと、ものすごく現場の負担になるのではないかと思います。

アシネトバクターなどを色々調査して、その結果おそらく今までやってきたと全く同じことをただやれというのではたまらない。

熊坂 確かにそうですね。

## XIII. 耐性菌に対する国家戦略

青木 実は先生からこの座談会にお招きいただいたから、私はだいぶ感染管理から遠のいていたので、久しぶりにアメリカでどのようなサーベイランス

をしているのかとスキャンしてみました。そうしたら、淋菌はどうかとか、髄膜炎菌がどうかとか、驚くほどいわゆる市中で問題になっている強毒の微生物が主な対象で院内感染症的な微生物に関するそれはごく一部でした。かえって腸内細菌とか、そういうものが多い。おそらくその背景は、アシネトとか、シュードモナスとか、院内感染症的な微生物は一定のレベルの医療行為をすることによって、副次的に一定の割合で出てくるものだという読みがあると思います。

ですから、そこは一定の範囲でいろいろなぶれはあるし、多少の幅はありますが、おそらく国家的な意味で大きな戦略の一つの軸としては十把一絡げでいいと考えているのかも知れません。一方で、淋病とか、ある意味で国家全体で抗菌薬の使い方をストラテジックに変えることによって、アウトカムが大きく変わってくる微生物についてはお金をかける。例えば大腸菌にセフトリアキソンが効かなくなるとか、キノロンが効かなくなるとか、こういうことに関してはものすごくお金も使っているようです。TBもそうです。

ですから、単位コスト当たりのアウトカムをものすごく意識した予算配分だなという感じがあります。僕から見るとアシネトバクターなんて葬儀屋みたいなものですから、そいつのせいで死んだのか、死にそうだから出てきたのか分からないのです。ですから、人が死ぬときにはほとんど間違いなく出てくる葬儀屋さんに対して、なぜこれほどの大騒ぎをしながら予算配分をするのか。それよりは、もうちょっと臨床的にインパクトがあり、現場の行動を変えるような対象を、もっときちんと臨床家に相談して選ばないのか。例えば腎盂腎炎や膀胱炎の原因になる大腸菌にいくらでもESBLが出てくるでしょう。こういったことは最初の尿路感染症による敗血症に対してエンピリカルにどの抗菌薬を使用しておくか…といった具合に、現場的にはものすごく大事です。

おそらくコミュニティでのESBLのprevalenceみたいなものは、大学病院のアシネトバクターのprevalenceよりも、よほど国民の救命率に関わってくると思います。ですから、そういったことを考える疫学者とか臨床家が厚労省の中心にいないといけないと思います。

熊坂 確かにこの方面の人材は少ないですね。最初にハワイで見つかったキノロン耐性淋菌が米国本土まで広がる過程、今回の新型インフルエンザ、あるいは西ナイルウイルスの伝搬状況の把握に関しては、彼らはすごいなと思いますね。耐性菌のサーベイランス以前の問題として、日本では、本物の臨床検査専門医と同様、臨床疫学と医療統計に詳しい臨床医学研究者は絶滅危惧種です。しかし、感染症の流行・集団発生時に現地で迅速に積極的疫学調査を行い、健康危機管理に対応できるため、国立感染症研究所に実地疫学専門コース(Field Epidemiology Training Program Japan (FETP-J)が開設され<sup>35)</sup>、公衆衛生大学院が京都大学(2000年)と東京大学(2007年)に設置され、民間でも聖ルカ・ライフサイエンス研究所の臨床疫学センター<sup>36)</sup>が活動を開始していますので、多少は状況が改善されてきていると思います。FETPに応募できる条件や研修内容は厳しいけれど、国際的に通用する人材育成を目標にしています。一方、日本の臨床検査専門医の研修の実情や認定基準は、米国のresidency programに比べて非常に劣ります。米国一辺倒にも問題はありますが、まだ学ぶべき点は多くあります。

上原 何でもやればやるだけいいのかと言うと、おそらく違うと思いますので、お金も人手も限られている中で何が必要十分なのかということを見極めるように、感染対策も検査もやっていかななくてははいけないと思います。

#### XV. 行政の対応と検体管理加算Ⅳ

熊坂 平成23年6月12日付けで厚労省医政局指導課長から「医療機関等における院内感染対策について」の通知があり「医療機関等における院内感染対策に関する留意事項」が資料として添付されています<sup>37)</sup>。

これは、平成15年度厚生労働科学研究費補助金による「国、自治体を含めた院内感染対策全体の制度設計に関する緊急特別研究」および「院内感染対策中央会議提言について」(平成23年2月8日厚生労働省医政局指導課事務連絡)などから読み取れる一連の流れの中での通達ですね。今回の改正の要点は、1) 感染制御チーム、2) 医療機関間の連携、3) アウトブレイク時の対応が追加されたことです。



具体的には、1) 感染制御チームに関しては、「病床規模の大きい医療機関（目安として病床が300床以上）においては、医師、看護師、検査技師、薬剤師から成る感染制御チームを設置し、定期的に病棟ラウンドを行うこと。感染症患者の発生状況等を点検、各種の予防策の実施状況やその効果等を定期的に評価し、臨床現場への適切な支援を行うこと。医療機関内の抗菌薬の使用状況を把握し、必要に応じて指導を行うこと。」が記載されています。2) 医療機関間の連携については、「緊急時に地域の医療機関同士が速やかに連携し、各医療機関のアウトブレイクに対して支援がなされるよう、医療機関相互のネットワークを構築し、日常的な相互の協力関係を築くこと。」とされており、アウトブレイク時の対応として「医療機関内の対応：アウトブレイクが疑われると判断した場合、院内感染対策委員会又は感染制御チームによる会議を開催し、1週間以内を目安にアウトブレイクに対する院内感染対策を策定かつ実施すること。支援依頼：アウトブレイクに対する感染対策を実施した後、新たな感染症の発病症例を認めた場合、速やかに通常時から協力関係にある地域のネットワークに参加する医療機関等の専門家に感染拡大の防止に向けた支援を依頼すること。報告：同一医療機関内で同一菌種による感染症の発病症例が多数にのぼる場合（目安として10名以上となった場合）または当該院内感染事案との因果関係が否定できない死亡者が確認された場合においては、管轄する保健所に速やかに報告すること。」が新たに追加されました。

このような通達を行政が出しても、全く医療の現場では役に立たない、お役人の責任回避の手段にすぎないというご意見もあります。危機管理の専門家の「医療事故防止には、役所からの通達や講習会に多くを期待できない」という見解には一理はあります。しかし、この30年間を振り返ると例えば富家恵海子さんのご主人が東京大学病院で亡くなって、『院内感染』をお出しになった頃の厚生省（当時）の通達<sup>38)</sup>と比較すると、格段に内容は進歩して、より具体的なものになっています。ちなみに、CDCの「医療環境における多剤耐性菌のマネジメント、2006」では序文で、多剤耐性菌の予防と制御は国の優先事項であり、すべての医療施設及び政府機関が責任を持つ必要があると述べています<sup>39)</sup>。まだ十分

とは言えませんが、先の保険点数の改正で感染防止対策加算や検体管理加算Ⅳの設置基準にグラム染色を24時間実施できることなどが入るなど、以前に比べれば国も積極的にこの問題に取り組んできているように思いますが

**松本** これについては、国内にはたくさんの医療機関があって、それぞれ病院によって状況が全く異なるので、加算の基準に該当する施設はいいわけですが、基準を満たしていない施設の場合、基準を満たそうとして無理な対応をするのではないかとという心配があります。例えば病院の中に誰も専任として感染対策に関わったスタッフがいらないのに、いきなりICTを作り上げて、何がポイントかもわからず形式的にラウンドを行う施設が出てくるかもしれません。院内のラウンドは実施そのものが目的ではなくて感染対策を充実させるための手段ですから、どのように成果に結び付けられるかが課題だと思います。実際に現在、自分の病院でどれぐらいの頻度で耐性菌が分離されているのかを把握し、感染者や保菌者がいる部署についてはラウンド等による介入や対策を行って菌を広げない対策を実施できればいいですが、加算の基準を満たすために単なるうわべだけの対応で終わってしまっていると思います。

**熊坂** 青木先生、どうでしょうか。

**青木** 全く同感です。

**熊坂** 私が危惧するのは、このような加算がついたのでとりあえず感染対策を、グラム染色をとという変な流れが生じていることです。感染防止対策加算の設置基準では感染症対策に3年以上の経験を有する専任の常勤医師、5年以上感染管理に従事した経験を有し、感染管理に係る適切な研修を修了した専任の看護師など一定の制限があります。しかしグラム染色の正しい判定ができなくても、臨床検査の専門医がいなくても、形式さえ整えば、検体管理加算Ⅳが認可される実情があります。

## XV. 将来への展望

**熊坂** 実際、多剤耐性菌による医療現場の混乱、耐性菌の検査へ影響・戸惑いは多いですが、残された時間も少なくなりました。松本先生、未承認薬の問題や新しい治療薬の研究開発について、ここのとこ

ろわが国でも抗菌薬の研究はストップしていますね

**松本** まず新規の抗菌薬の開発については、現在ほとんど製薬会社が手を引いていますし、これから出てくる新薬は、以前開発されたものがようやく世に出るものがほとんどであり、一方でコリスチンのように昔の抗菌薬を見直して新たな活用法を見出す動きもあります。いずれにしてもこれから先、耐性菌に対する新しい抗菌薬の開発に期待できる状況ではなくなっていると思います。

国内ではコリスチンは個人輸入を行えば使用可能ですが、法律上個人輸入した薬剤は他の病院との貸し借りができないため、必要な症例がいても融通できないという問題があります。

**熊坂** かなり苦勞しているわけですね。新たな耐性菌に対して使用可能な薬剤は限られています。今後、いくつかの薬剤が認可されるでしょうが、新しい抗菌薬の適正使用に関して、青木先生いつものコメントをお願いします(笑)。

**青木** どのへんがいつものコメントですか(笑)。

**熊坂** 要するに新しい抗菌薬を使えば、必ず耐性菌が出てくる。

**青木** そうなんですよね。高度医療をやると耐性菌が出ます。ですから、この国がかなりレベルの高い医療を続ける限り、耐性菌は一定の率で出ると思います。そこは一種、回避できない現実だと思います。その中でできることをやる。ある患者さんの体の中にできあがった耐性菌を隣に渡さないですませるような院内感染の対策とか、今まですでに言われていることをきちんとやるしかないのではないかと思います。ただ、新しい抗菌薬の開発というのは、たぶんそんなに出ないのではないかと思います。

**熊坂** そうでしょうね。今、あるものを大切にすることにつきますね。

**青木** ええ、あるものを大事にする。若い先生たちを教えていてがっかりするのは、本当はめったに使わないでほしいカルバペネムの名前が、ほとんど毎日のように出てくる。

**上原** あまり頭を使っていない。

**青木** だから、なんでもアメリカのまねをしないほうがいいと思うんですよね。アメリカには詳細に微生物の名前を決めて、なるべくスペクトラムの狭い抗菌薬を大事に使っていきこうなどという風潮は、今ものすごく少ないと思うんですよね。

かえって、もっとオランダみたいのところから学ぶものはないのかとか。オランダは、もちろん抗菌薬の使い方もそうですが、感染管理の指導などにしても、「こういうことが望ましい」的な指導ではなくて、「本当に必要なものは何ですか？」と感染管理の専門家が聞くわけです。そのときに初めて実は感染管理の専門家がいなかったか、経験のあるマイクロの技師さんが1人もいないとか、具体的な対策が見えてくるわけです。

このような方法は何のアウトカムも生まないサーベイランスを強制したりすることよりも、はるかに単位円当たりのアウトカムはよくなると思うのです。ですから、限界はあるけれども、その中でけなしのお金をもっと有効なことに使えないかという検討をすべきときに来ていると思います。

繰り返しになりますが、本当の意味での outcome measurement が起きてこないと思います。それはこの国にとってチャレンジングなことだと思います。

**熊坂** 青木先生が主張される感染症診療の outcome measurement の弱さは、わが国の医療全般にも当てはまるのではないのでしょうか。それだけでなく政治・経済の世界でも、結果の評価と責任に取り方が問題になっていますね。例えばわが国の国連平和維持活動(PKO)や中近東の石油に係る問題、今回の福島原発事故の一連の政府の対応、ひいては国民が必要としているリーダーシップのあり方も問われていると思うのです。話がだいぶ大きくなってしまいましたが、アングロ・サクソンには何百年にもわたる長期的な戦略で植民地支配をしてきた歴史があります。GHQ(連合軍最高司令官総司令部)の「日本降伏後における米国の初期の対日方針」による、言論統制、検閲、公職追放、東京裁判など日本人にはとても考えつかない壮大な戦略です<sup>40)</sup>。一方、日本は既に「開戦ありき」という空気の中で、客観データさえも、その時の自分に都合のよいようにつじつま合わせをして、「現実」というものは常に作り出されつつあるもの或いは作りだされて行くものとは考えない指導者達、この時期に関わってしまった「私」は、状況の「被害者」なのだと言わんばかりの精神構造<sup>41)</sup>。ですから日本人の習性というか、青木先生のおっしゃることは分かります。わが国がなぜ無謀な大東亜戦争を開始し連合軍に負けたのかを分析した優れた本が何冊も出

ていますが<sup>42-44)</sup>、結局それは今でも現場にフィードバックされない、現実には生かされていないというところが、頭の中をよぎりました。

最後に、将来に対する夢や希望がありましたらお願いします。上原先生、どうですか。

上原 私からですか。夢や希望ですか。

熊坂 「この国には何でもある。だが、希望だけがない。」10年前に発行された村上 龍氏の『希望の国のエクソダス』の中に出てくる言葉ですが(笑)

上原 新しい抗菌薬は発展したほうがいいと思いますし、新しいものを生み出せる技術は大切ですが、それよりも古い抗菌薬がきちんと使える状況が保たれるほうがいいなと思います。うちの教授がよく言うのですが、歴史は回っているので、ちゃんとやっているうちに、いずれ昔のような状態に戻せるはずだと。ロマンですね。日々の診療や若い人の教育でそういったことが地道に伝えられたらいいかなと思っています。

熊坂 私の場合は大学病院で、学位と無関係に日常診療で感染症や臨床微生物学を専攻する内科系の医師は、ほとんどいませんでしたし、「抗菌薬の時代に、研究業績にもならない馬鹿なことを止める」と真剣にアドバイスしてくれた大学の同級生もいました。

最近、青木先生をはじめとする米国で本物の感染症専門医としてのトレーニングを受けて帰国された方々の影響が大きいと思いますが、感染症に興味を持つ若い方が非常に増えてきていますので、この国の耐性菌対策に関しては夢も希望もあると思っています。

本日はどうもありがとうございました。

## 文 献

- Opal SM, Vicas AP. Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance in Bacteria. In : Mandell, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell GL, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia : Churchill Livingstone Elsevier : 279-295, 2010.
- Rice LB, Bonomo RA. Mechanisms of Resistance to Antibacterial Agents. In : Versalovic J, editor in chief. Manual of Clinical Microbiology. 10th ed. Washington, DC : AMS press : 1082-1114, 2011.
- 松本哲哉. 多剤耐性菌の細菌学と臨床対応～多剤耐性緑膿菌, 多剤耐性アシネトバクター, NDM-1 産生菌を中心に～. 日本内科学雑誌 100 巻 : 10 号 3072～3078, 2011.
- 館田一博. 抗菌薬耐性のメカニズム. 感染症診療の基礎と臨床—耐性菌の制御に向けて(山口恵三, 飯沼由嗣, 館田一博, 一山 智 編) 医薬ジャーナル社 : 20-27, 2010.
- 松本哲哉. 基礎・臨床の両面からみた耐性菌の現状と対策 1 多剤耐性緑膿菌 (MDRP). モダンメディア. **53** : 74-79, 2007.
- 紺野昌俊. 総説 抗菌薬の開発と薬剤耐性菌の歴史. 日本臨床微生物学雑誌. **14** : 1-23, 2004.
- 谷本弘一, 池 康嘉. 基礎・臨床の両面からみた耐性菌の現状と対策 4 バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE). モダンメディア. **53** : 140-147, 2007.
- Yigit H, Queenan AM, Anderson GJ, et al. Novel carbapenem-hydrolyzing  $\beta$ -lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother. **45** : 1151-1161, 2001.
- Won SY, Munoz-Price LS, Lolans K, et al. Emergence and rapid regional spread of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*. Clin Infect Dis. **53** : 532-540, 2011.
- Pakyz AL, MacDougall C, Oinonen M, et al. Trends in antibacterial use in US academic health centers : 2002 to 2006. Arch Intern Med. **168** (20) : 2254-2260, 2008.
- Grijalva CG, Nuorti JP, Griffin MR. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. JAMA. **302** : 758-66, 2009.
- 上原由紀. Mayo Clinic 感染症科の短期臨床研修を終えて. モダンメディア. **56** : 107-111, 2010.
- 山本達男・種池郁恵・中川沙織・他. 【総説】Panton-Valentine ロイコシジン陽性の市中感染型メチシリン耐性黄色ブドウ球菌の出現—感染症の現状と細菌学的特徴—日本化学療法学会雑誌. **52** : 635-653, 2004.
- 山本達男, 高野智洋, Tatiana Baranovich, 他. 基礎・臨床の両面からみた耐性菌の現状と対策 6 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA). モダンメディア. **54** : 95-103, 2008.
- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. Clin Infect Dis. 2011 Feb 1 ; **52** (3) : e18-55. Epub 2011 Jan 4. Erratum in Clin Infect Dis. **53** (3) : 319, 2011 Aug.
- van Rijen MM, Bosch T, Heck ME, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* epidemiology and transmission in a Dutch hospital. J Hosp Infect. **72** : 299-306, Epub 2009 Jul 10.
- Johnson AP. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* : the European landscape. J Antimicrob Chemother. 2011 ; **66** Suppl 4 : iv43-iv48.
- 江藤麻希, 石井良和. 食肉を汚染する抗菌薬耐性菌. モダンメディア. **55** : 179-183, 2009.
- Wulf MW, Tiemersma E, Kluytmans J, et al AJ, MRSA carriage in healthcare personnel in contact with farm animals. J Hosp Infect. **70** (2) : 186-190, 2008 Oct.
- Robotham JV, Graves N, Cookson BD, et al. Screening, isolation, and decolonisation strategies in the control of



- meticillin resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care units : cost effectiveness evaluation. *BMJ*. 2011 Oct 5 ; 343 : d5694. doi : 10.1136/bmj.d5694. Available from : <http://www.bmj.com/content/343/bmj.d5694.long>
- 21) 京都 VRE 調査班, 一山 智, 藤田直久, 高岡みどり, 他. 京都における VRE 感染対策指針. 2007.2.21 確定版, Available from : URL : [http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~ict/ict/inf\\_practice/inf\\_ict/shishin.pdf](http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~ict/ict/inf_practice/inf_ict/shishin.pdf)
  - 22) 石井良和. 基礎・臨床の両面からみた耐性菌の現状と対策 2 基質特異性拡張型  $\beta$  ラクタマーゼ (ESBL) 産生菌. *モダンメディア*. **53** : 98-104, 2007.
  - 23) Yamaguchi K, Ishii Y, Iwata M, et al. Nationwide surveillance of parenteral antibiotics containing meropenem activities against clinically isolated strains in 2009. *Jpn J Antibiot*. **64** : 53-95, 2011.
  - 24) 渡邊 浩, 大石和徳. 基礎・臨床の両面からみた耐性菌の現状と対策 3 ペニシリン耐性肺炎球菌 (penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* ; PRSP). *モダンメディア*. **53** : 122-126, 2007.
  - 25) 評者 青木 眞. とことん症例から学ぶ感染症 *Infectious Disease : Clinical Cases Uncovered* 木村 哲, 四柳 宏 監訳 *MEDICAL LIBRARY 書評・新刊案内, 週刊医学界新聞* 第 2936 号 2011 年 07 月 11 日, 医学書院. Available from : URL : [http://www.igaku-shoin.co.jp/paperDetail.do?id=PA02936\\_10](http://www.igaku-shoin.co.jp/paperDetail.do?id=PA02936_10)
  - 26) TDM Task Force. VANCOMYCIN MONITORING GUIDELINES, DKML/CH Laboratory Bulletin, Vol.3, No.4, 1998 April. Available from : <http://www.dobugsneeddugs.org/healthcare/antimicrobial/VancomycinMonitoringGuidelines.pdf>
  - 27) Michael Rybak, Ben Lomaestro, John C. et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients : A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm*. **66** : 82-98, 2009.
  - 28) Kazunari KUMASAKA, Kinya KAWANO, Keizo YAMAGUCHI, et al. A study of quality assessment of clinical microbiology performance of independent laboratories in Tokyo -18-year of participation in the Tokyo Metropolitan Government External Quality Assessment Program. *Journal of Infection and Chemotherapy*. **7** (2) : 102-109, 2001.
  - 29) 青木 眞, 山崎大作. 不毛なアシネトバクター騒動とその背景にある誤解, *日経メディカルオンライン*. 2010.9.13. Available from : <http://medical.nikkeibp.co.jp/leaf/mem/pub/opinion/orgnl/201009/516604.html>
  - 30) Ramasubramanian v. MAJOR RESISTANCE PROBLEMS IN INDIA, Session 4 Major issues of resistance in the Asia Pacific region : an epicenter of resistance, 8<sup>th</sup> INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON ANTIMICROBIAL AGENTS AND RESISTANCE. Seoul. Available from : <http://www.isaar.org/down/abstracts/S4-2.pdf>
  - 31) 奥住捷子. 医学検査のあゆみー8 臨床微生物検査の外部精度管理. *モダンメディア*. **52** : 278-285, 2006.
  - 32) 多剤耐性アシネトバクター感染症に関する四学会からの提言. Available from : <http://www.kansensho.or.jp/mrsa/101020teigen.html>
  - 33) 日本臨床微生物学会 編集・ホームページ委員長 松本哲哉, 多剤耐性菌の手引き. Available from : <http://www.jscm.org/tazaitaisei/54.html>
  - 34) 日本環境感染学会多剤耐性菌感染制御委員会 編. 多剤耐性アシネトバクター・バウマニ (multiple drug-resistant *Acinetobacter baumannii*) 等を中心とした多剤耐性グラム陰性菌感染制御のためのポジションペーパー 第 1 版. *環境感染誌* Vol.26, Suppl., 2011. Available from : <http://www.kankyokansen.org/other/position-paper.pdf>
  - 35) FETP. Available from : <http://idsc.nih.go.jp/fetpj/>
  - 36) 公益財団法人 聖ルカ・ライフサイエンス研究所 臨床疫学センター. Available from : <http://sllsi.luke.or.jp/research.htm>
  - 37) 厚生労働省医政局指導課長. 医療機関等における院内感染対策について (別記) 医療機関等における院内感染対策に関する留意事項. 医政指発 0617 第 1 号, 平成 23 年 6 月 17 日. Available from : [http://www.kankyokansen.org/new/110627\\_news\\_mhlw\\_02.pdf](http://www.kankyokansen.org/new/110627_news_mhlw_02.pdf)
  - 38) 富家恵海子. 第 6 章 提言ー未来への指針, 院内感染ふたたび. 河出書房新社, 東京 : 181-215, 1992.
  - 39) CDC the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Management of Multidrug-Resistant Organisms In Healthcare Settings. 2006 Available from : <http://www.cdc.gov/hicpac/pdf/guidelines/MDROGuideline2006.pdf>
  - 40) 藤原正彦. 文芸新書 日本人の誇り. 文芸春秋, 東京, 2011.
  - 41) 上田紀行. 慈悲の怒り 震災後を生きる心のマネジメント. 朝日新聞出版, 東京, 2011.
  - 42) 戸部良一, 寺本義也, 鎌田伸一, 他. 失敗の本質ー日本軍の組織論的研究. 中公文庫, 東京, 1991.
  - 43) 山本七平. 日本はなぜ敗れるのかー敗因 21 ヶ条, 角川書店. 東京, 2004.
  - 44) 戸高一成 編集. 証言録 海軍反省会. PHP 研究所, 東京, 2009.