

感染症対策、 特に薬剤耐性の問題点

慶應義塾大学医学部感染症学教室共同研究員

慶應義塾大学グローバルリサーチインスティテュート客員所員

宮田 善之

感染症の対策

- **ゾーンディフェンス**

地域におけるワクチン接種の徹底

地域の人が多くが抗体を持つことにより、感染症の大規模アウトブレイクを抑える。

- **パーソナルディフェンス**

手指衛生

行動制限（汚染源にならないように）

薬剤療法

個別隔離

インフルエンザ対策の現状

- ワクチンの有効性と接種者の減少による、ゾーンデフェンスの
綻び。

- パーソナルディフェンス

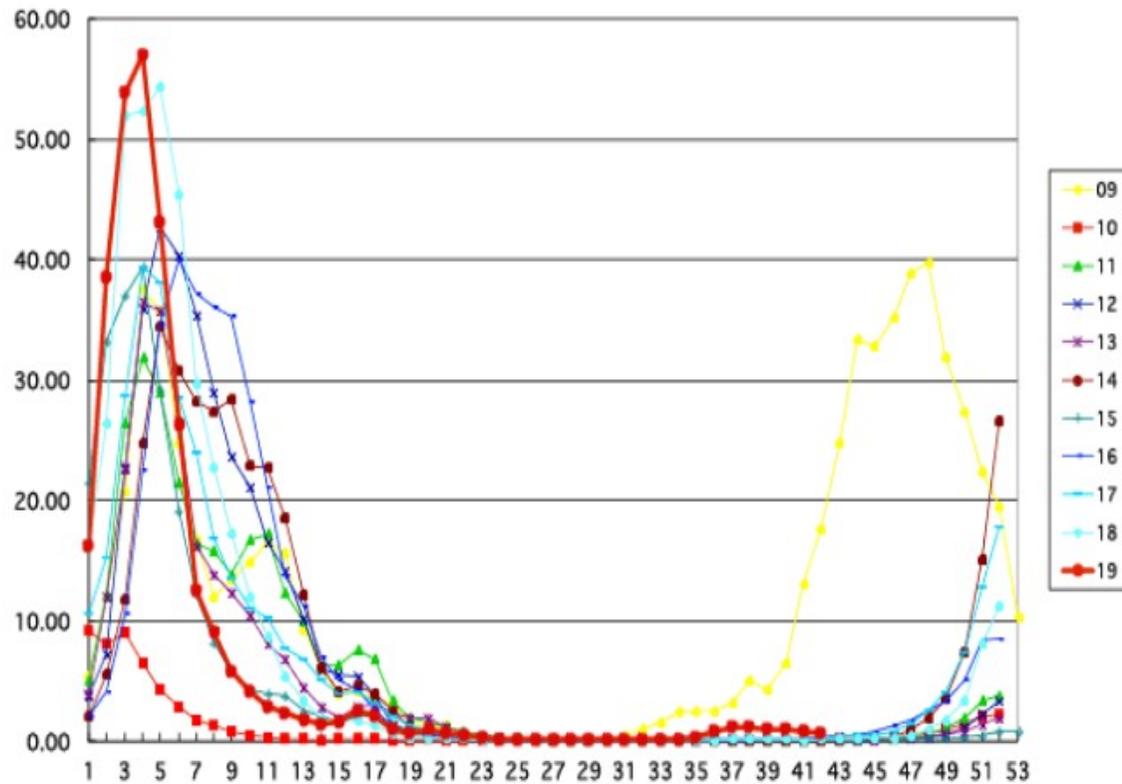
罹患者隔離の難しさ（集団生活の急増）

隔離施設の絶対的不足

治療薬・ワクチンによる罹患者の拡大：軽症者がウイルスを拡大
させる

●●ご覧になる時はリロード又は再読み込みボタンを押してください●●

Influenza cases reported per sentinel weekly [定点当たり報告数]

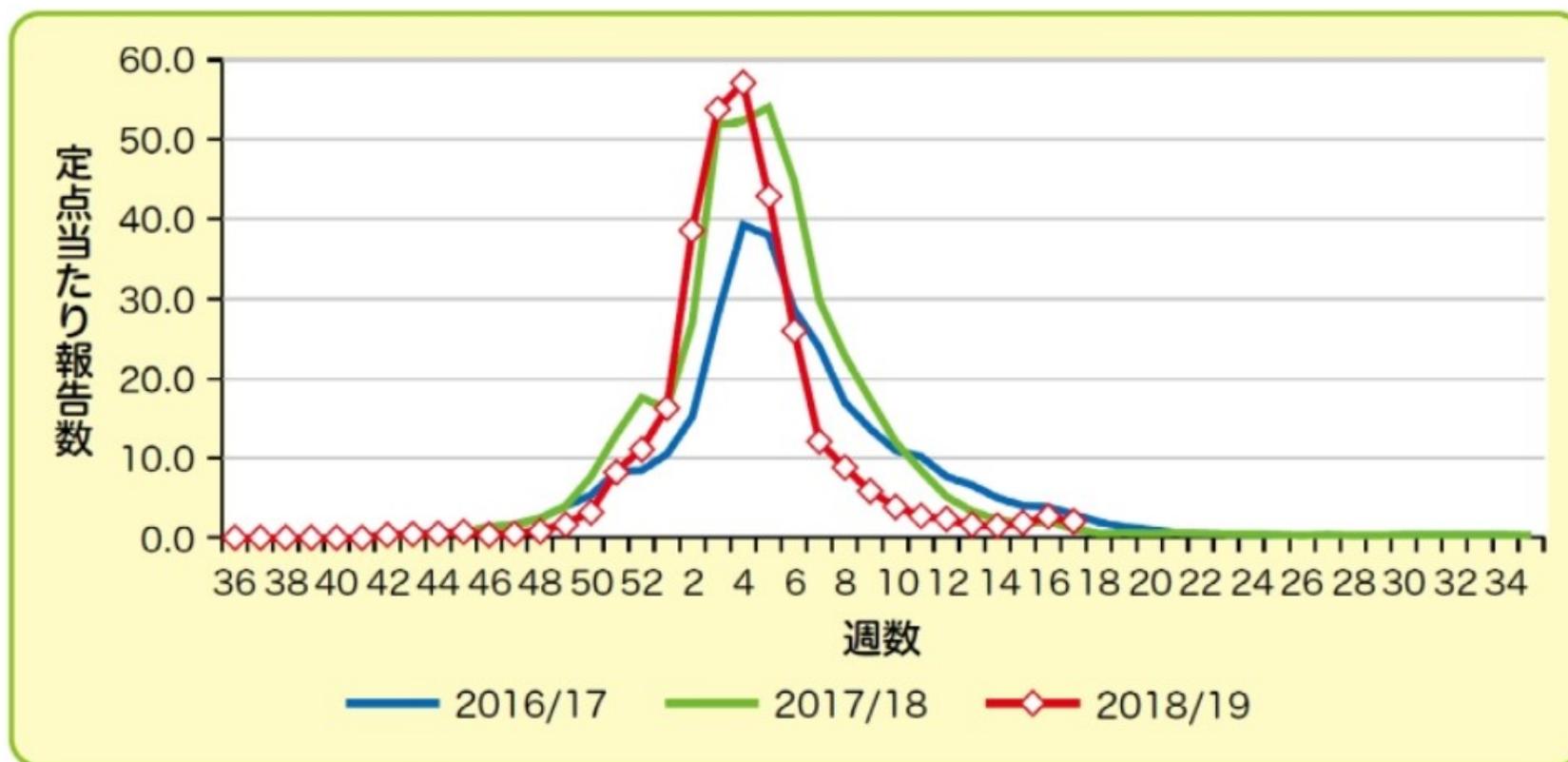


年ごとにピークの高さが高くなってきている。
夏場に患者数は減少するが消滅しない。



ウイルスのキャリアが鳥のみではなくなっているのではないか
人の移動が関与しているのではないか
H1N1の特性が従来のインフルエンザと異なるのではないか

図1. 過去3シーズンの定点受診者数の比較 (2016/17~2018/19シーズン)



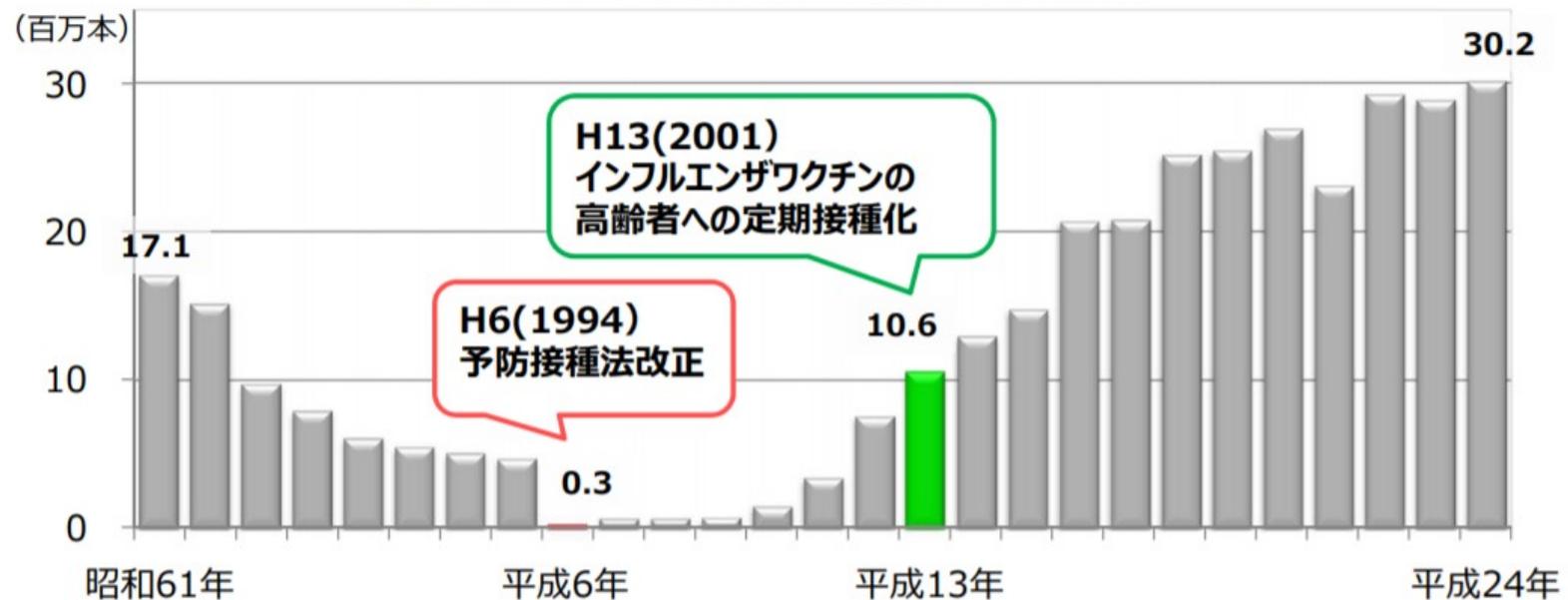
1) 国立感染症研究所ほか: 今冬のインフルエンザについて (2018/19シーズン) .2019年7月19日.

日本のワクチン産業の変遷

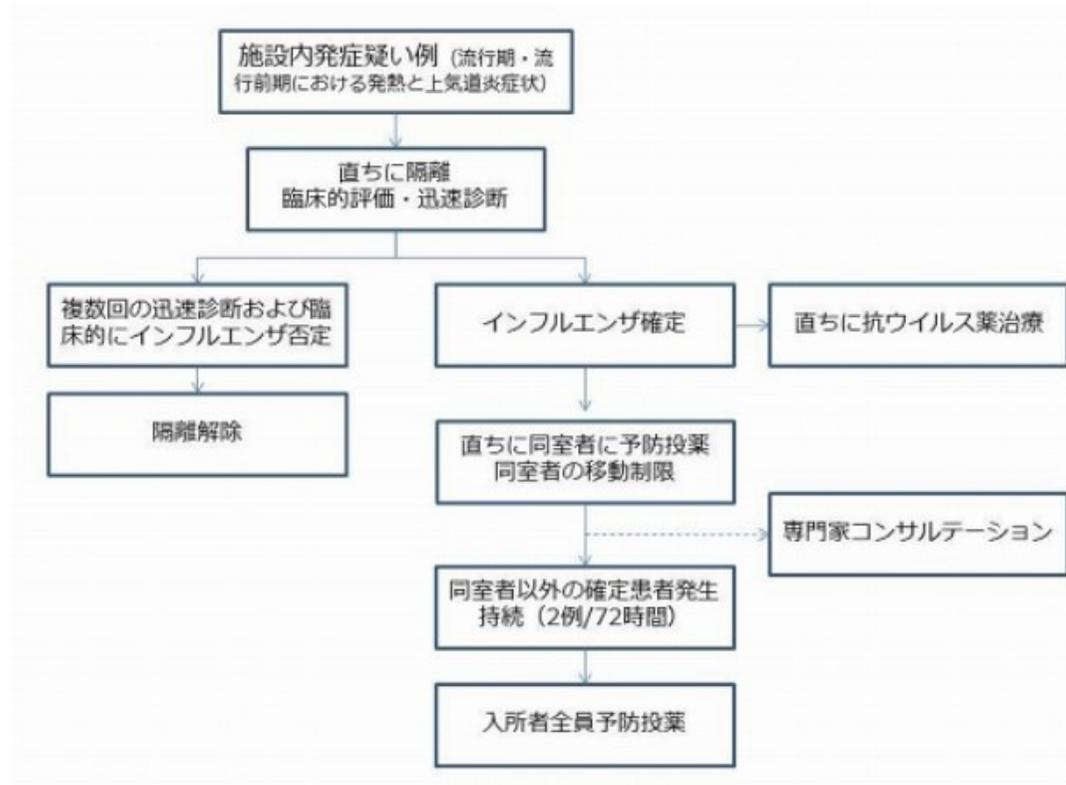
3. その後

- 1984年(S59)以降 輸入ワクチンが上市
- 1990年代中盤 ワクチン市場が縮小
- 2007年(H19) 「ワクチン産業ビジョン」策定

インフルエンザワクチン製造量の推移



付図1. 院内におけるインフルエンザ感染予防のフローチャート



付図2. 高齢者施設などにおけるインフルエンザ感染予防のフローチャート

ここまでは、入所者、入院患者への予防投与を中心に考えてきました。それでは、院内で流行が拡大した時、職員への予防投与はどう考えればよいのでしょうか？職員の多くが毎年、インフルエンザワクチンを接種しているから予防は万全であり、抗インフルエンザ薬の予防投与は必要がない、という意見もあります。まず、ワクチン接種の意義とその効果を考えてみましょう。

高齢者施設での職員のワクチン接種の重要な目的は、職員によるインフルエンザの施設内への持ち込みを防止することにあります。インフルエンザ施設内流行の原因の多くは、職員による持ち込みと考えられるからです。抗インフルエンザ薬が普及する以前、インフルエンザの大規模な施設内流行が起きた重症心身障害者施設からは、A香港型とB型の院内流行が連続して発生し、いずれの流行においても、入所者間でインフルエンザ流行が発生する前に、職員間の流行が先行したことが報告されています¹⁵⁾。そうしたことを防ぐためにシーズン前の職員へのワクチン接種が行われているわけですが、先述のように、ワクチン接種で感染と発病を100%は抑えられません。特に、抗原変異が予測されるようなシーズンや現実には抗原変異が確認されたシーズンにはワクチンの効果が低下するので、施設内へインフルエンザウイルスが持ち込まれる機会も高くなります。施設内での流行伝播に、職員が関与していると考えられる場合、特に職員の間でインフルエンザ発症が続く場合は、職員も入所者と同時に、オセルタミビルやザナミビルの予防投与が必要です。投与量や投与期間などは、先述の患者や入所者の場合と同様に考えます。

病院の職員、主に医師と看護師へのワクチン接種は、発症後の重症化を防止するためではなく、インフルエンザの院内への持ち込みを防止することと共に、外来や入院のインフルエンザ患者からの感染・発症を防止することが目的となります。しかし、現実には、ワクチンを接種した医師、看護師等、医療関係者の相当数がインフルエンザ流行期に発症しています。病院の職員は本来健康ですから、ワクチン接種は必須ですが、予防投与は原則として必要ではなく、発症した場合の早期治療開始と十分な家庭での療養を心がけましょう。しかしながら、抗原変異が予測されるようなシーズンや、現実には抗原変異が確認されたシーズンにはワクチンの効果が低下するので、病院へインフルエンザウイルスが持ち込まれる機会も高くなり、患者から医師、看護師が感染する可能性も高くなります。そのような場合は、患者だけではなく、医師、看護師もオセルタミビルやザナミビルの予防投与が必要となる場合もあります。普段からウイルスの抗原変異の有無に関する情報に留意しましょう、なお、投与量や投与期間などは、先述の患者の場合と同様に考えます。

感染予防に影響を与える因子

- 施設内の全員がワクチン接種を行っているか？

ワクチン接種によって軽症化した感染者が施設内をウイルスで汚染する危険性があり、同じ施設内では少なくとも全員がワクチンを接種する必要がある。

- ワクチンがどの程度有効に機能するか？

ワクチンの有効性が低いと、全員ワクチンを接種しても抗体の出来ない人が感染する可能性がある。インフルエンザワクチンの薬価は20年間変わらず。収益性が期待できない。生物多様性条約による最新株調達に問題がある。

- 治療薬の予防的投与は有効か？

軽症化した患者がウイルスを広げる危険性を考慮すること。

- 隔離できる安全地帯は確保できるか？

- ワクチン及び治療薬の備蓄量は充分か？

現在医薬品の原薬はどこかで、中国に依存している部分があり、状況によっては原薬不足が起こる危険がある（セフメタジンケース）。

小括

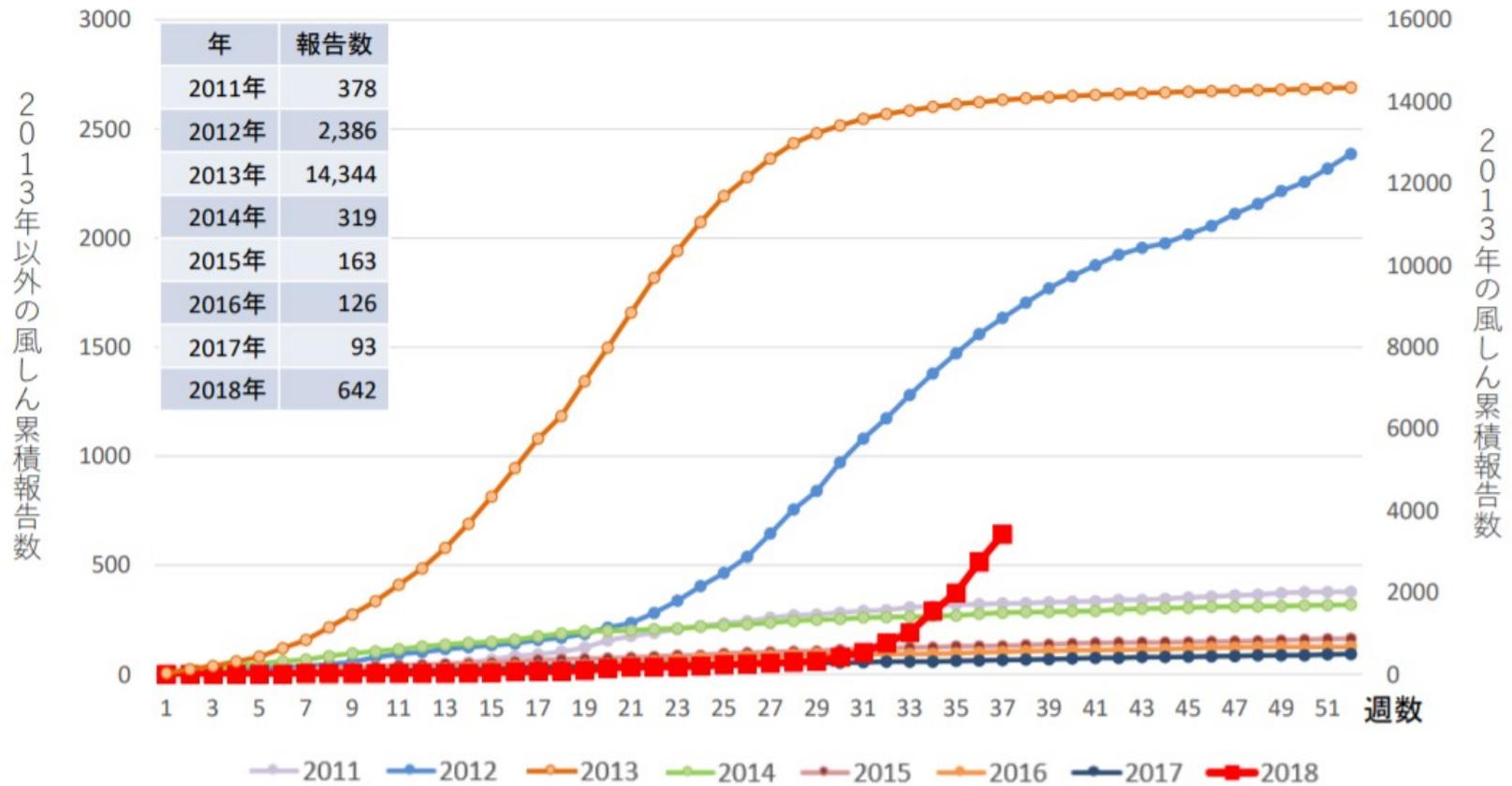
< 最近のインフルエンザ流行の原因の考察 >

- インフルエンザにおいては、ウイルスそのものの変異が推測されるが、ワクチンについては、この変異に追いついていない。
ビジネスモデル、生物多様性条約、製造技術、生産力
- ワクチンの接種率、有効性が低く、ワクチンがゾーンデフェンスの役割を果たしていない。
- インフルエンザに抵抗性の低い人の集団生活が増加し、その集団生活における感染対策が十分ではない。
- 以下に示す風疹についても同様の考察が出来る。

風しんの累積報告数の推移

(2011年第1週～2018年第37週)

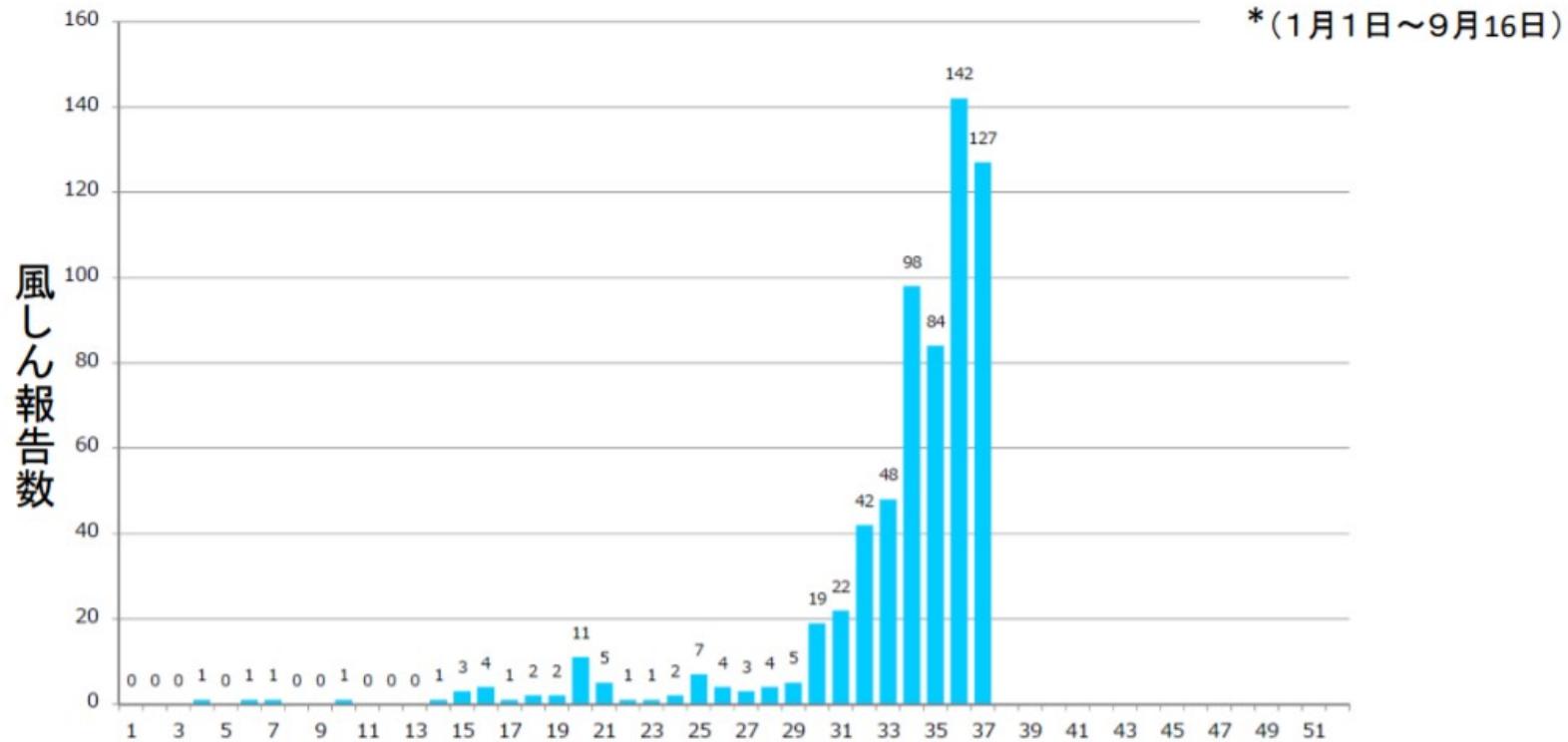
2018年9月19日時点



【出典】「感染症発生動向調査」に基づき健康局結核感染症課において作成。

風しん報告数

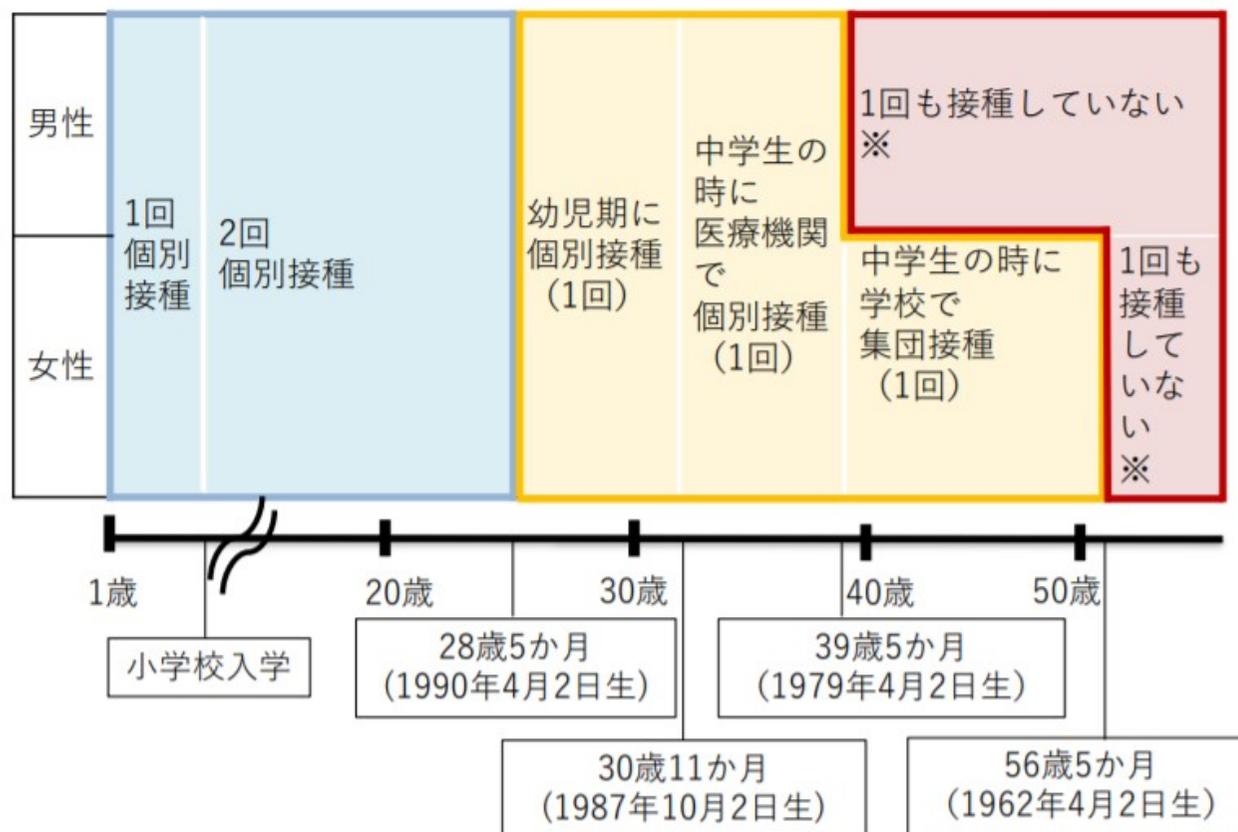
2018年第1週～第37週*、n=642 (2018年9月19日現在暫定値)



【風しん・CRSの発生報告数の年次推移】CRSは1999年4月～開始(2006年の報告から感染地域が報告対象となった)

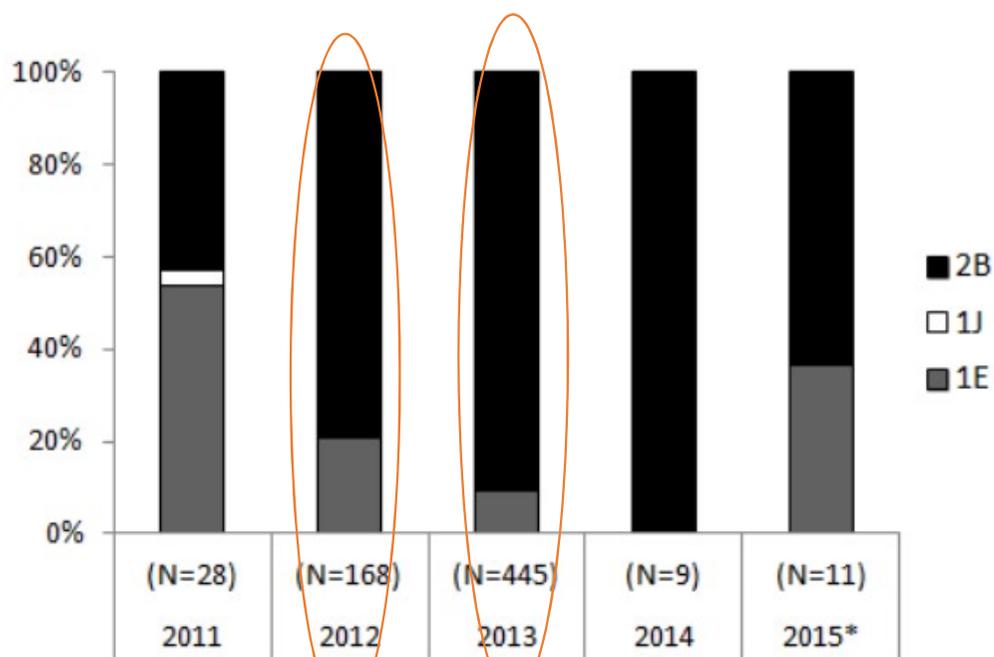
年	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
風しん(定点)	2,972	3,123	2,561	2,971	2,795	4,239	895	509	463											
風しん(全数)										294	147	87	378	2,386	14,344	319	163	126	93	642
CRS	0	1	1	1	1	10	2	0	0	0	2	0	1	4	32	9	0	0	0	0

年代別で見る風しんの予防接種制度の変遷



※39歳5ヶ月以上の男性と56歳5ヶ月以上の女性は風しんのワクチンの接種機会がなかった

2018年9月1日時点



*2015年5月末時点

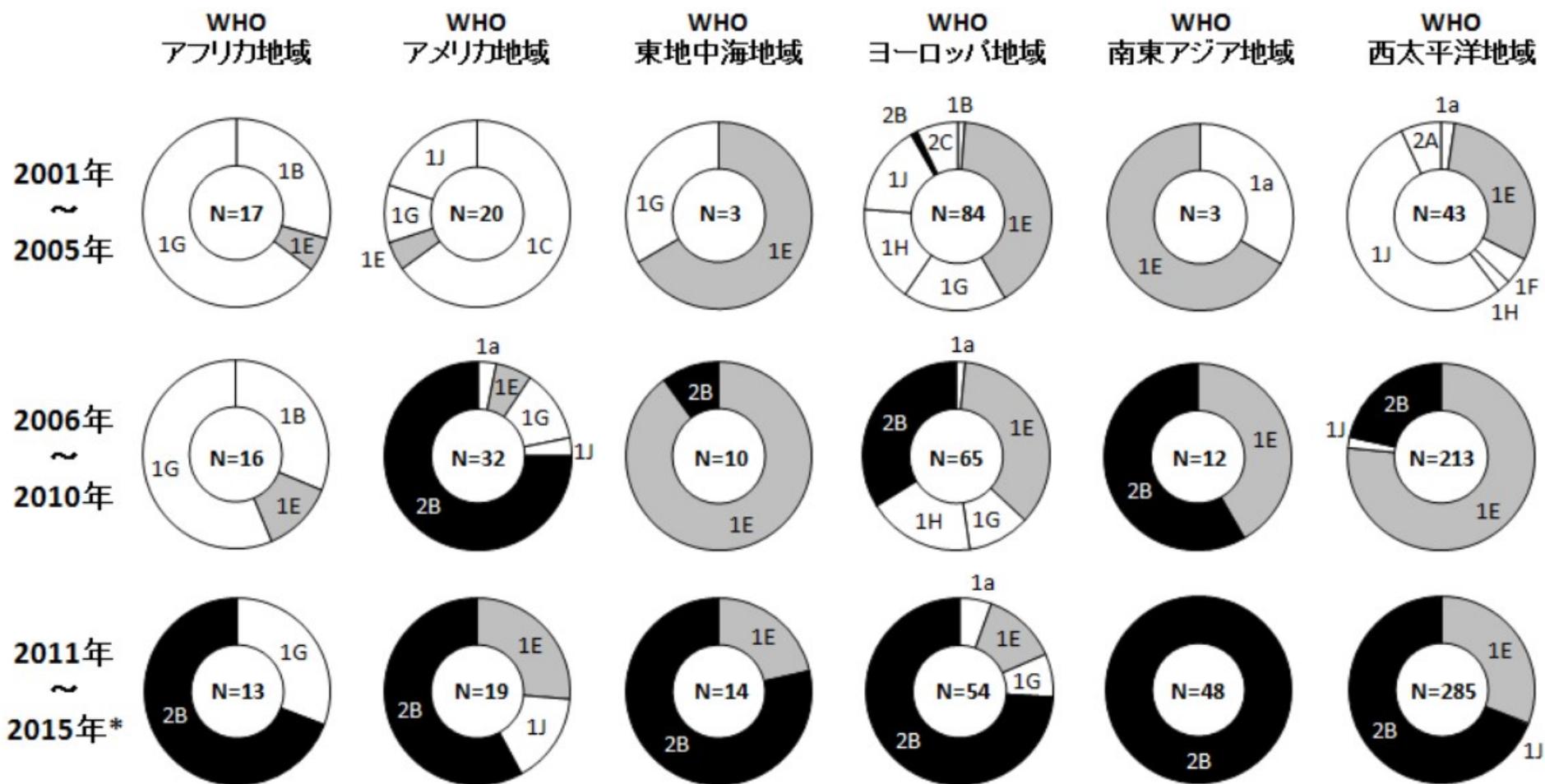
遺伝子型未確定およびワクチン株関連と考えられる遺伝子型1aを除く

図2. 日本の遺伝子型別風疹ウイルスの検出状況



2012年、2013年の風疹の大流行は、2B株によるものであると推測される。2014年に急激にアウトブレイクが抑制されたのは、多くの人々が2B株に対する抗体を持ったためではないか。

そうすると、2018年からの風疹の流行は新たな変異株による感染ではないか。風疹は、妊婦に対しては重篤な影響を与えることから、ワクチンについての更に詳しい調査と、ワクチン接種のあり方について考えるときが来ているのではないか。



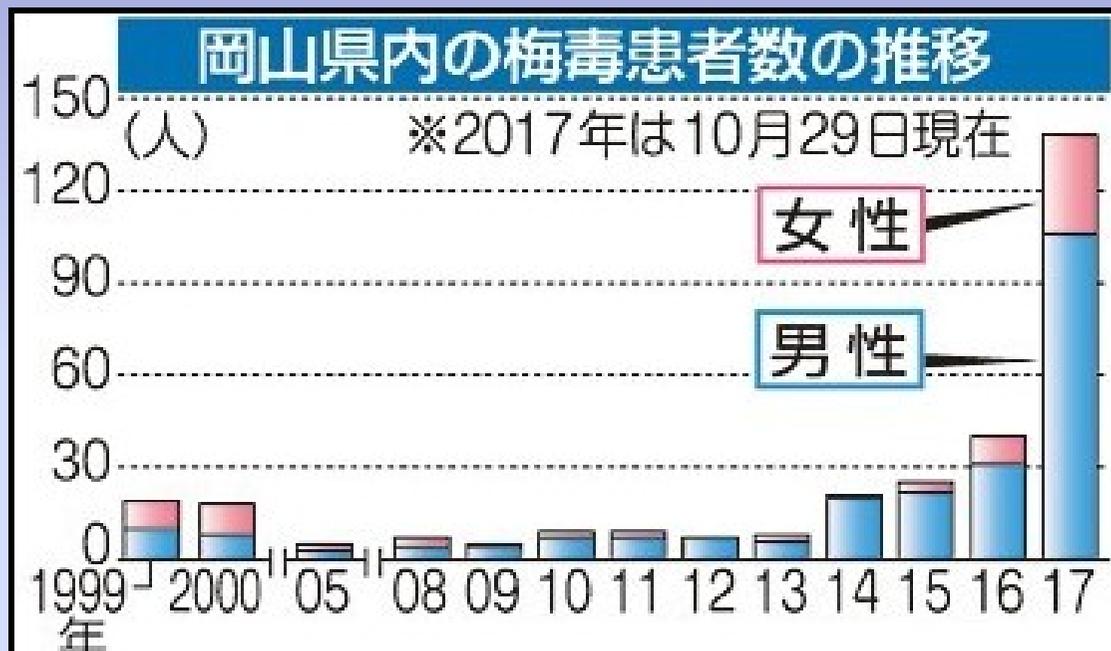
*2015年6月時点

図3. 地域別、年代別、遺伝子型別の風疹ウイルスの検出状況

感染症の変容

- エボラ、ZIKA、デング、ウエストナイル熱等の新興感染症のアウトブレイクに加え、従来から存在していた感染症においても、「薬剤耐性化」という大きな変容があり、従来の対策では不十分となっている。
- 新興感染症の世界的な波及、「薬剤耐性化」の拡大の原因の何れについても、世界規模の人の移動量の急増が原因となっていると考えられる。
- この点で、東京オリンピックにおける感染症対策は喫緊の問題となっている。

男性の方が女性よりも多く、女性の罹患者数が急増している傾向がわかる。これは「性を職業とする女性」が訪日旅行者から、感染し、職業を通じて日本人男性に感染を広げている構図が見られる。



年度	中国からの岡山への旅行者数
2016	13071
2015	10425
2014	8154
2013	7724
相関係数	0.958516827

<https://headlines.yahoo.co.jp/hl?a=20171108-00010000-sanyo-l33.view-000>

梅毒と同時に薬剤耐性プラスミドも日本に拡散している

中国における梅毒のアジスロマイシン耐性の出現率

項目		人数	アジスロマイシン耐性割合
調査総数		211人	91.9%
マクロライドの使用経験	あり	135人	97.0%
	なし	32人	62.5%
	不明	44人	97.7%
STDの履歴	あり	50人	90.0%
	なし	138人	93.5%
	無回答	23人	95.7%

この耐性はどこから来たのか？

中国の梅毒の治療におけるアジスロマイシンの使用について

- ・中国でもペニシリンGベンザシンであるが、ペニシリンがアレルギーなどで使用できない場合にはアジスロマイシンを使用する。
- ・近年アジスロマイシン耐性梅毒が増えてきている。



X.S.Chen et.al Clin Microbiol Infect. 2013
Oct;19(10):975-9.

アジスロマイシンの汎用化がアジスロマイシン耐性梅毒の出現につながっている→広がっているのは、梅毒だけではない。→プラスミドの問題

Kohler, V., Plasmid (2018), <https://doi.org/10.1016/j.plasmid.2018.06.001>

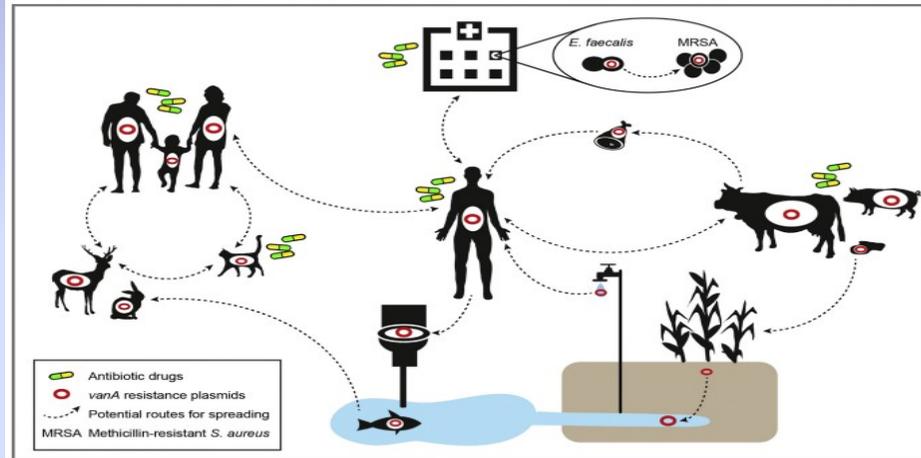
Review

Broad-host-range Inc18 plasmids: Occurrence, spread and transfer mechanisms

Verena Kohler^a, Ankita Vaishampayan^b, Elisabeth Grohmann^{b,*}

^a Institute of Molecular Biosciences, University of Graz, A-8010 Graz, Austria

^b Life Sciences and Technology, Beuth University of Applied Sciences Berlin, D-13347 Berlin, Germany



人の移動に伴い薬剤耐性プラスミドも移動する。



抗生物質の適正使用のみではAMR対策にはならない

中国昆明で高地合宿をしていた高橋尚子選手が、抗生物質の効かない下痢になり、「謎のウイルスによる感染症」とされていたが、多剤耐性腸炎球菌感染であった可能性は高い。また、下記の様な例もあり、日本に薬剤耐性プラスミドが広がりつつあることが懸念される。



フェレットにかまれ感染症で死亡の警官 公務災害と認定 大分県警 毎日新聞

大分県警大分中央署で交番勤務だった2002年に通報を受けて捕獲を試みたフェレットに手がかまれ、感染症の治療を続けていた県警の男性警部補が今年1月に41歳で死亡していたことが、県警への取材で判明した。地方公務員災害補償基金県支部は7月、警部補の死亡を公務災害と認定した。

…続きを読む

ココがポイント

ほとんどの蜂窩織炎（ほうかしきえん）は抗菌薬で速やかに回復する

出典：MDD7-マニュアル 第15版

蜂窩織炎：原因菌としては、連鎖状球菌、ブドウ状球菌などがあるが、浮腫を伴う炎症で2週間程度で治癒するが、時として再発する。再発すると、耐性株が残るので、治癒性が悪くなる。

日本では、薬剤耐性の問題はAMRで取り上げられているものの、現実問題化しているケースが少ないが、確実に薬剤耐性遺伝子が拡散し、抗生物質の効果を減じていることが推測される。

小括

- 抗生物質に対する薬剤耐性は、人の移動にともなって拡散する。
- 薬剤耐性は、菌自身の拡散と、耐性プラスミドの拡散によるものと思われる。
- 従って、薬剤耐性に対しては、抗生物質の適正使用だけでは対処できない。

外来病原体への懸念

- マイケル・クライトンは「アンドロメダ病原体」（1971年 発刊）で宇宙からの病原体の侵入への懸念を示しているが、宇宙条約では1967年の時点で既に宇宙からの病原体の侵入の懸念を示している（宇宙条約第9条）。
- 宇宙からの病原体の侵入のみならず、地球の病原体が宇宙へ運ばれることにより、変異して、対応が難しい性質になる可能性もある。
- これらを懸念して、宇宙条約9条には次に示す規定がある。

宇宙条約第9条

- 第九条

条約の当事国は、月その他の天体を含む宇宙空間の探査及び利用において、協力及び相互援助の原則に従うものとし、かつ、条約の他のすべての当事国の対応する利益に妥当な考慮を払って、月その他の天体を含む宇宙空間における、すべての活動を行なうものとする。条約の当事国は、月その他の天体を含む宇宙空間の有害な汚染及び地球外物質の導入から生ずる地球の環境の悪化を避けるように月その他の天体を含む宇宙空間の研究及び探査を実施し、かつ、必要な場合には、このための適切な措置を執るものとする。条約の当事国は、自国又は自国民によつて計画された月その他の天体を含む宇宙空間における活動又は実験が月その他の天体を含む宇宙空間の平和的な探査及び利用における他の当事国の活動に潜在的に有害な干渉を及ぼすおそれがあると信ずる理由があるときは、その活動又は実験が行なわれる前に、適切な国際的協議を行なうものとする。条約の当事国は、他の当事国が計画した月その他の天体を含む宇宙空間における活動又は実験が月その他の天体を含む宇宙空間の平和的な探査及び利用における活動に潜在的に有害な干渉を及ぼすおそれがあると信ずる理由があるときは、その活動又は実験に関する協議を要請することができる。

ISSにおける微生物の問題



ISSでは微生物汚染が問題となっている



- ・運用開始後除菌が行われていないことが原因か
- ・有人宇宙船に於いて除菌手段はあるのか？
- ・人間は細菌の運び屋

細菌がISSのインフラの安定性を損なわせる可能性がある..... (NASA)

<NASAジェット推進研究所の研究チームは、国際宇宙ステーション内に細菌が多数存在し、宇宙飛行士だけでなくISSのインフラにも悪影響を及ぼす可能性があることがわかった>

<https://www.newsweekjapan.jp/stories/world/2019/04/post-11955.php>

ISSの細菌汚染におけるもう一つの問題

- ISSを汚染している細菌に於いて、薬剤耐性が強いことが判明

Singh et al. *BMC Microbiology* (2018) 18:175
<https://doi.org/10.1186/s12866-018-1325-2>

BMC Microbiology

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Multi-drug resistant *Enterobacter bugandensis* species isolated from the International Space Station and comparative genomic analyses with human pathogenic strains

Nitin K. Singh^{1†}, Daniela Bezdán^{2†}, Aleksandra Checinska Sielaff^{1,6}, Kevin Wheeler³, Christopher E. Mason^{2,4,5} and Kasthuri Venkateswaran^{1*}

Multi-Drug-resistantとは

- 薬剤（抗生物質）に対する耐性の機序には、1）分解酵素（ラクタマーゼ、カルバペネマーゼ等）による薬剤の分解、2）排出トランスポーター（ABCトランスポーター；ATP Bind Casset Transporter）による、細胞外への薬剤の排出、及び3）作用点変異の3つがあり、Multi-Drug-resistantでは、これらの2つ以上の機序が組み込まれたものがほとんど。
- 従って、多種の薬剤に対して同時に抵抗性を持つ。
- 1機序のみを阻害しても、抵抗性が残る。

RESEARCH

Open Access



Succession and persistence of microbial communities and antimicrobial resistance genes associated with International Space Station environmental surfaces

Nitin Kumar Singh¹, Jason M. Wood¹, Fathi Karouia^{2,3} and Kasthuri Venkateswaran^{1*}

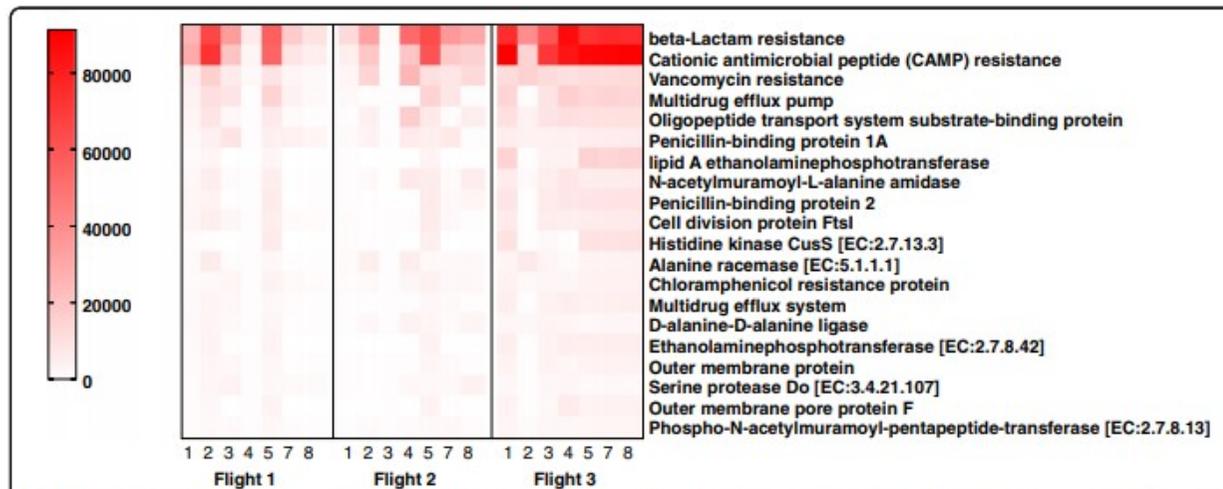


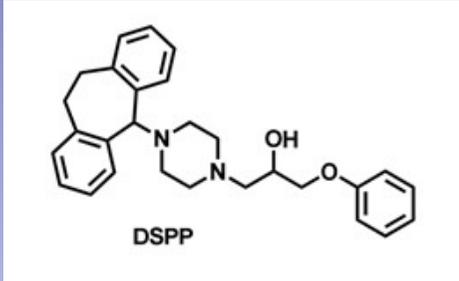
Fig. 5 Distribution of antibiotic resistance across samples as seen in metagenomics analysis. Read counts of AMR genes grouped together based on the class of antibiotic they are resistant to, as detected by metagenomics. White boxes indicate genes that were absent in a particular sample. Red indicates the highest read count and pink, the lowest read count. Columns represent samples and rows represent antibiotic resistance features

どこからどのように薬剤耐性は来たか？

- ISSでは、微生物汚染が著しく、しかも、薬剤耐性株が多いことが報告されていた。では、薬剤耐性はどこから来たか？



- 可能性 1：宇宙環境で病原微生物が変異し、薬剤耐性株となった。
- 可能性 2：薬剤感受性株と薬剤耐性株が持ち込まれたが、宇宙環境での適応性が薬剤耐性株の方が高く、薬剤耐性株が生き残った。
- 可能性 3：食料などを介して薬剤耐性プラスミドが持ち込まれ、持ち込まれた病原体が薬剤耐性を獲得した。



MRSAのうち、DM5株及びDM114株は感受性の黄色ブドウ状球菌に紫外線照射を行い変異させた変異株。



B-ラクタマーゼとトランスポーター亢進型の薬剤耐性は、変異により容易に獲得される。

MRSA	DSPP	DM5	DM114	MR91009	MR9102	CL344-1
methysirin	+	1.56	1.56	25	6.25	200
	-	800	800	200	100	800
cefmethazole	+	1.56	0.78	6.25	3.13	12.5
	-	50	12.5	12.5	12.5	50
erythromycin	+	200	0.20	0.1	200	200
	-	200	3.13	0.1	200	200
kanamycin	+	400	200	400	400	200
	-	400	200	400	400	400
fosfomycin	+	3.13	12.5	12.5	400	400
	-	3.13	3.13	3.13	400	400
norfloxacin	+	3.13	0.39	100	400	0.8
	-	3.13	1.56	100	400	50

	DSPP	
	50 mg/kg	0 mg/kg
CQ 3 mg/kg	26%	58%
CQ 0 mg/kg	95%	98%

IC₅₀ (CH^RC5) of Mitomycin

Sample	IC ₅₀ (mM)
contorol	195.2
Verapamil 3×10 ⁻⁶ M	71.4
DSPP 3×10 ⁻⁶ M	10.5

ジベンゾスベラニルピペラジン誘導体の薬剤耐性解除作用

薬剤耐性への変異への対応のまとめ

- 薬剤耐性獲得の変異は比較的簡単に起こる。抗生物質に被曝することがなくても起こりうる。
- ISSにおける薬剤耐性の獲得は、宇宙という特殊環境におかれたが故に起こったものと考えるのが合理的である。
- 抗生物質の適正使用以外の薬剤耐性対策を立てておく必要がある。
- その意味で2020年東京オリンピックは大きな山場である。
- また、宇宙3法の施行に基づいた宇宙活動についても、LSTの見地から薬剤耐性発現に鑑みた法制整備が望まれる。

供給上の問題（安全保障貿易管理）

- 本年セファゾリジン（日医工）の供給停止により、日本の病院での手術の実施が全面停止になりかねない事態になった。代替薬により、手術の全面停止は免れたが、供給についての問題が残った。
- 原因は原体輸入先のイタリアの2社の内の一つが、原体原料の異物混入で止まったことにある。原体原料は、テトラゾール酢酸は中国の1社でしか製造されていないためであった。
- 医薬品原体の製造については、原体原料も含めると中国依存率が高く、このような問題が再発しかねない状況にある。

具体的な感染症対策

- バイオゾーンディフェンスの構築
 - 1) ワクチン製造技術の保全と高質化
 - 2) 病原体除去技術の確立と普及
- バイオパーソナルディフェンスの構築
 - 1) 医薬品の備蓄の充実
 - 2) **パーソナルセーフティゾーン構築技術の確立と普及**
 - マラリアにおけるオリセットネットのような隔離手段の確立
 - 空間ゾーンデフェンス構築の必要性
- 薬剤供給体制の確保
 - 1) 安全保障貿易（輸入）管理概念の拡大
 - 2) 医薬品備蓄基準の見直し
- ENMOD条約平時版等の環境関連法による感染症拡大抑制の概念確立