

泌 尿 器 科 紀 要

第 15 卷 第 12 号

1969年12月

随 想

細菌の薬剤耐性と感受性

群馬大学医学部微生物学教室 三 橋 進

Ehrlich による原虫性疾患に対する薬剤の研究が化学療法剤発見の第一歩であったことは申すまでもない。かれおよびかれの研究グループは1907年にトリパノゾーマに効く p-rosaniline を発表した。ところが同じ年にかれの研究グループは実験動物に感染させたトリパノゾーマの治療実験中に、この薬剤に耐性のものが出現することに気がついたのである。したがって原虫を含め微生物の薬剤耐性の歴史は化学療法剤とともに古いことを物語っている。細菌の薬剤耐性は Morgenroth によって optochin の肺炎球菌に対する実験中に発見され1912年に報告されている。スルホンアミド剤が使用されるや、1939年 Maclean によって耐性菌の報告が出されている。

ペニシリン、ストレプトマイシンなどの抗生物質も全く同様で薬が使用されると、そのあとを追うように耐性菌が出現する。耐性という用語で細菌学を学ぶ人びとと臨床家との間に多少のくい違いがあるので提案かたがた説明してみたい。薬はもともと効くものであるから試験管内でその薬に対するある細菌の感受性試験をおこなってみると、その菌の感受性値はある一つの分布をえがくわけである。その集団に属する細菌は感受性菌で、したがって、生体に用いられる薬剤濃度では当然菌の発育はおさえられる。ところが、変異によって、この集団からはずれた細菌が出てくる。この細菌の発育をおさええるには、はるかに高い濃度の薬剤を必要とし、その濃度は薬理学的に生体内で達しえない濃度であるときは、その菌は耐性菌で、臨床的にも治療のできない菌となるわけである。逆に臨床的にある薬を用いて治療し、その薬が効かない場合、その菌はその薬に refractory である。しかしその菌は必ずしも耐性菌でないことが往々にしてある。菌そのものがその薬に感受性でありながら臨床的に効かない場合がいろいろ考えられる。一つ二つ考えられることをあげてみると

(1) 薬の投与ルートが誤った場合である。腸管から吸収されない薬、胃液で破壊されてしまうような薬を、そのルートから用いれば効かないことは当然である。

(2) 食細胞にとりこまれた菌には、薬が非常に到達しにくいことをわれわれは経験している。しかし細胞からとり出した菌は感受性である。

(3) 薬が臓器に達しうる濃度は薬の種類や、投与ルートによって違いがある。このことを知らないで用いた場合、もともとその薬に感受性菌であっても効かないことがありうる。薬が生体内で不安定であっても起こりうる。

以上のような場合に治療を試みて、効果がなかったとする。この場合菌は治療に対し平気であったわけであるが、耐性とは違う。いいかえると治療上無効であったから、その菌は耐性菌であったとすることは誤りである。

したがって薬剤耐性とは菌のもつ一つの遺伝学的特性といえる。その薬剤耐性菌を遺伝学的に調べてみるとつぎのような種類に分けられる。その一つは、その菌のもつ染色体の変異によって耐性が発現されている場合であるが、このほかに病巣由来菌を調べてみると、その菌に寄生的に存在する遺伝因子によって耐性が支配されているものがかなり多く存在する。これを細胞質遺伝因子、あるいはプラスミドないしはエピゾームとよんでいる。グラム陰性菌で発見されたR因子、あるいはブドウ球菌で発見されたマクロライド耐性のプラスミドなどはこれにあたる。これらの遺伝因子は菌体をそこねることなく、完全にとり去ることができる。そうするとその菌は薬剤感受性菌になってしまう。このほかに薬剤耐性の遺伝因子をバクテリオファージがとりこんで、これが菌に感染すると耐性になる現象が知られている。やさしくいいかえると、他の遺伝子がファージによってもちこまれた形である。このようなもちこみ遺伝子をもった菌も耐性なわけで、この現象をファージによる導入という。もちろん病巣由来の細菌には、以上のいろいろな組みあわせのものも知られている。

菌の耐性と感性とを決めるうえに少しめんどうな菌もあるのでその例を説明したい。みかけ上は感受性か、あるいは少し耐性があるように見える菌を、しばらく薄い濃度の薬剤に触れさせると、その菌の耐性が著しく上昇する。こうなると明瞭に耐性菌であって、その薬は全く無効である。ところがこのようにして耐性化した菌を薬のない培地で培養しておくとなり耐性値が低下して、もとの菌にもどる。この現象を耐性の誘導という。誘導する薬剤を誘導剤という。このような耐性菌は病巣由来の細菌に多く、例をあげれば、ブドウ球菌のペニシリン耐性、クロラムフェニコール耐性、ブドウ球菌のエリスロマイシン耐性にもこのような事実が発見されている。このような誘導型の耐性は临床上はもとより、細菌の遺伝学上、生理学上興味深いものである。

細菌を研究室で耐性にすることは比較的容易である。例えばクロラムフェニコールを含む培地に多くの菌を接種するか、繰り返し培養をすると耐性菌がえられる。ところが興味あることに、研究室で実験的につくった耐性菌と病巣由来の耐性菌とでは、その耐性機構の違うものが多いことが近年明らかにされつつある。研究室でつくったクロマイ耐性菌の耐性機構は菌の透過性といわれている。ところが病巣由来菌のクロマイ耐性のほとんどは、クロマイをacetyl化することによって薬剤の活性を失わせるクロマイアセチル化酵素による。PCの場合も全く同じで病巣由来菌のほとんどはPC分解酵素によるPCの不活化が特徴であるが、研究室でつくった耐性菌は全く別の機構による。したがって耐性の機構、耐性の遺伝などを研究するため、あるいは新しい薬剤をさがす目的には病巣菌を使うことが絶対に必要である。

耐性は菌の示す生物現象、進化の現象として、興味ぶかい今後の課題である。