

ディビジョン番号	7
ディビジョン名	天然物化学・生命科学

大項目	1. 理工系天然物化学
中項目	1-1. 天然有機化合物の単離と構造決定
小項目	1-1-6. 抗多剤耐性菌活性物質

概要	<p>近年、全ての薬剤に対して耐性を示す多剤耐性緑膿菌 (MDRP: Multiple-Drug-Resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) が出現し、全国の中核的な医療機関の約8割で、MDRPに感染した患者が入院していることが判明した。ここ数年間で、院内感染で死者の出るケースが相次いでおり、全国的な広がりを見せている実態が裏付けられる調査結果となった。現在、確実に有効な薬剤が存在しないため、既存の抗菌薬が併用されているのみであり、有効な新薬の開発が望まれている。</p>
	<pre> graph TD A["フルオロキノロン系抗菌薬: シプロフロキサシン レボフロキサシン など"] --> B["効果有"] C["カルバペネム系抗菌薬: イミペネム メロペネム など"] --> B D["アミノグリコシド系抗菌薬: アミカシン など"] --> B B --> E["Pseudomonas aeruginosa"] E --> F["薬剤耐性化"] F --> G["MDRP (Multiple-Drug-Resistant Pseudomonas aeruginosa)"] G --> H["効果無"] H --> I["新規抗MDRP活性薬剤の開発"] </pre>
現状と最前線	<p>緑膿菌 (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>) は、あらゆる場所から分離される常在菌である。しかし、その病原性は低く、通常は感染しても病気になることはほとんどない。例外的に、重度の火傷・外科手術などによって身体の抵抗力が低下した人や、周囲に緑膿菌が生存しやすい環境があり、接触の機会が多い人などに、容易に感染が確立し、肺炎、尿路感染症、術創部感染症、菌血症などを引き起こすことが知られている。</p> <p>従来、フルオロキノロン系抗菌薬（シプロフロキサシン、レボフロキサシンなど）、カルバペネム系抗菌薬（イミペネム、メロペネムなど）、アミノグリコシド系抗菌薬（アミカシンなど）の3系統の薬剤が緑膿菌を含むグラム陰性桿菌に対して広く効果が期待できる特効薬として用いられてきた。しかし近年、全ての薬剤に対し耐性を示す多剤耐性緑膿菌 (MDRP : Multiple-Drug-Resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) が出現してきた。</p> <p>全国の医療機関に対する、最近の厚生労働省研究班による調査結果では、各地域の中核的な医療機関の8割で、MDRPに感染した患者が入院していることが判明した。MDRPは、ここ数年間で、院内感染で死者の出るケースが相次いでおり、全国的な広がりを見せている実態 (図1) が裏付けられる調査結果となった。これまで知られている薬剤耐性菌 MRSA や VRE には、未だ効果が期待できる抗菌薬が複数存在する点において、MDRPは、MRSA や VRE より危険であり、また、エンドトキシンを産生するために、万一、敗血症や肺炎等を発症した場合、有効な抗菌薬の選択が困難となり、ショックや多臓器不全 (MOF) を誘発し、死亡する危険性が高い。</p>

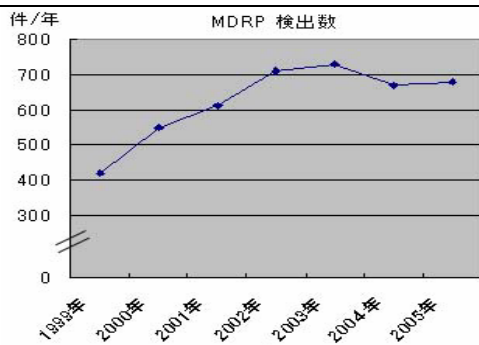


図1 MDRP の検出動向

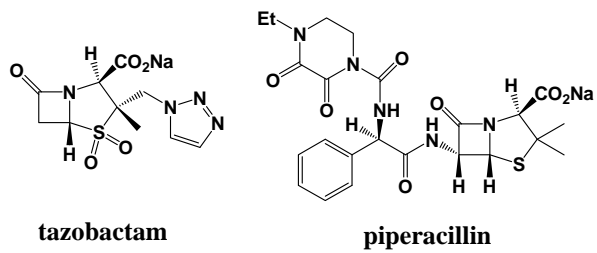


図2 タゾバクタムとピペラシリンの構造

更に、高齢者などで慢性の呼吸器疾患の患者さんや手術後の患者さんなどに MDRP が感染すると、除菌が困難となり、やがて、肺炎などの起因菌となりうる。

現在、MDRP の感染経路としては、病院内などでの接触感染や飛沫感染による人から人への伝播経路が明らかになり、感染拡大の防止対策がとられているが、医薬品による決定的な予防策がないのが現状である。緑膿菌が「多剤耐性化」するメカニズムとしては、1) 薬剤分解・修飾酵素〔メタロ-β-ラクタマーゼ (MBL)、アミノグリコシドアセチル化酵素〕を産生し薬剤を不活性化する。2) 薬剤作用部位の変化によって薬剤の結合を不可能にする。3) 薬剤が入り込む外膜の穴 (D2 ポーリング) を減らしたり、efflux pump で薬剤を排出する。4) 菌体表面にバイオフィームを作り、薬剤の侵入をブロックする。などのメカニズムが解明されている。MDRP が医療施設内で蔓延するメカニズムも現在明らかにされている。即ち、MDRP は、施設外から MDRP そのものか、あるいは、アミカシンなどの耐性遺伝子や MBL の遺伝子を保有した何らかの耐性菌が侵入し、その遺伝子が、一剤または二剤耐性緑膿菌に伝達することによって出現する。このことは、MBL を産生する MDRP が、患者の腸管内などに存在する別の緑膿菌に耐性遺伝子をばら播きつつ、ネズミ算式に増殖する危険性があることを示唆している。

医療機関で増えつつある MDRP 感染症の治療に対し有効な薬剤が存在しないため、治療の最前線では、タゾバクタム/ピペラシリン+ピペラシリン (図2) (交互に使用) にアミノグリコシド系薬を併用するなど、既存の抗菌薬の併用のみであり、有効な新薬の開発が望まれている。

将来予測と方向性

- ・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題
 - 1) MDRP の耐性発現機構を考慮した、抗 MDRP 活性物質の探索
 - 2) 抗 MDRP 活性物質の構造活性相関の解明と機能性分子発見のためのアナログ体の開発
- ・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題
 - 1) 抗 MDRP 活性物質の創製と薬剤の開発
 - 2) 新規薬剤に対する耐性菌出現に備えた、抗菌薬併用方法の確立

キーワード

抗菌活性物質、多剤耐性菌、MDRP、MRSA、VRE

(執筆者: 山田 耕史)