特 集

薬 剤 耐 性 菌

Drug Resistance in Bacteria

横 田 健*

TAKESHI YOKOTA, M. D.

1. は じ め に

サルファ剤が Domagk によつて見出されてから 35年, Fleming に発見されたペニシリンが Florey と Chain によつて実用化されてからすでに25年の才月が流れた. この間多くの新しい化学療法剤や抗生物質が開発され, 現在, 少なくとも細菌による感染症に関してはこの方面の進歩はほぼ完成の域に達し, 治療医学において人類に計り知れない貢献をしつつある. しかしながら, この有力な治療手段に暗影を投ずるような諸現象が日を追つて重大化しつつあることも事実である. すなわちこれらは薬剤耐性菌, 菌交代現象, 薬物アレルギーなどの諸問題で, この中でも特に薬剤耐性菌の増加は化学療法の存在価値 そのものに直結する問題であるだけに, その現状と対策を明らかにすることは重要である.

2. 薬剤耐性菌の発生機序

細菌が何故各種の抗菌物質に抵抗性をもつようになるのか, その遺伝学的背景は大きく分けると2つあることが知られている. すなわち, その第1は細菌細胞と薬剤との直接関係により耐性菌が増加する場合で, その代表的な考えは突然変異と選択説 (spontaneous mutation and selection theory) である. 多数の菌細胞中にたまたま突然変異によつて生じた耐性菌が, 患者への投薬または増地への薬剤添加によりえらびだされて増加するという考え方で, 1945年 Demerec¹⁾ により提唱されて以来, 少なくとも試験管内で実験的に作られた

表1 耐性獲得の機序

A) 薬剤の影響による場合	
1) 突然変異と選択	spontaneous mutation and selection
2) 適 応	adaptation
3) 誘導変異と選択	induced mutation and selection
B) 薬剤と無関係におきる場合	
1) 形質転換 (transformation)	
2) 形質導入 (transduction)	
3) 接合 (conjugation) による遺伝因子の組換え	
i 染色体遺伝子 (chromosome gene) の移入	
ii 細胞質遺伝因子 (cytoplasmic genetic element) の移入	

耐性菌及び患者から得られる抗結核剤耐性の結核菌はこの機序により生ずるものと信じられている. この他 1950年前後の微生物遺伝学揺籃期には菌が遺伝的適応により耐性菌に変わるとする適応説 (adaptation theory) や²⁾, 薬剤に遺伝子変異作用があり, 耐性菌の発生頻度を上昇させて, 薬剤による選択を容易にするという誘導変異説 (induced mutation theory)³⁾ なども提唱されたが, 今日後2者を信ずる学者は少ない. (表1)

第2の耐性獲得機序は菌と薬剤との直接関係なしに起こるもので, 種々の遺伝現象により, すでに存在する耐性菌から耐性形質が共存する薬剤感受性菌に伝えられる場合である. 図1に各現象の模型図を示したが, このなかで形質導入 (transduction: バクテリオファージによる耐性遺伝子の運搬) は患者から分離される多剤耐性ブドウ球菌の^{4), 5)}, R因子 (resistance factor: 伝達可能な細胞質性遺伝因子) は患者から得られる多剤耐性腸内細菌^{6), 7)} の自然界における主要な増加原因であることがすでに知られている. 本稿においては, これらのうちわが国で発見され, かつ最もくわし

* 順天堂大学医学部教授 (細菌学)
Professor of Bacteriology, Juntendo University,
School of Medicine
[Feb. 14, 1972受付]
第179回順天堂医学会学術集会 (Nov. 20, 1971)

- (1) Transformation (形質転換) Griffith (1928): Avery, MacLeod and McCarty (1944)
- (3) Chromosomal recombination (染色体組換え) Lederberg and Tatum (1946)

- (2) Transduction (形質導入): phage mediated transduction Zinder and Lederberg (1952)
- (4) 耐性伝達 (Resistance transfer): 秋葉らおよび落合ら (1959)

図 1

く研究されているR因子による耐性菌を中心として筆を進めて行きたい。

3. R因子の発見と、多剤耐性グラム陰性桿菌増加の疫学

1955年北本教授⁸⁾らによつて、香港から入国した赤痢患者からクロラムフェニコール (CM)・テトラサイクリン (TC)・ストレプトマイシン (SM) 及びサルファ剤 (SA) すべてに高度な耐性を有するフルキシネル赤痢菌が発見された。この多剤耐性赤痢菌は漸次わが国で増加し、今日では患者から分離される赤痢菌の70~80%は多剤耐性菌である(図2)。当時の東京大学医学部細菌学教室

図2 抗生物質耐性赤痢菌の増加 (CM, SM, TC)

中谷, 1970¹⁰⁾

の秋葉教授⁹⁾、ならびに名古屋市民病院の落合院長⁷⁾はこの事実注目し、若し耐性菌が突然変異と選択によつて増加するものならば当然1剤に耐性のものの方が多剤耐性菌より多くなる理屈になるにかかわらず、事実は抗生物質耐性赤痢菌の大部分は多剤耐性菌であり、CMまたはTCなどに単独耐性のものはむしろ稀であるので、これは未知の微生物遺伝学上の現象が関与しているものと考え、1959~1960年それぞれ独立に、R因子を発見した。今日では、20年以上の長期に至る広範囲の抗生物質・化学療法剤投与の結果、われわれの腸管内常住細菌である大腸菌のなかでR因子をもつものが漸次えらびだされ(この起源はまだわからない)。このような大腸菌を有する個人に、たまたま赤痢菌が感染すると、腸管内で大腸菌から赤痢菌にR因子が伝達され、赤痢菌が多剤耐性化するものと考えられている。図3は秋葉教授ら⁹⁾がR因子を発見した当時の試験管内におけるR因子の伝達実験の結果を、図4はマウス腸管内におけるR因子の伝達の成績を示したものである。また腸管内におけるR因子の伝達頻度が試験管内のそれに比べて低いのは腸管内には胆汁酸塩、脂

図3 赤痢菌(*Sh. flex.* 2b 103株)から大腸菌(*E. coli* 25株)への耐性の伝達

秋葉, 1961⁹⁾

図4 マウス腸管内における耐性の伝達
多剤耐性大腸菌(C-17)→腸炎菌(G-14)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	耐性化
CM経口投与																
C-17(R)経口接種						○	○	○					○			
G-14(S)経口接種							△									
マウスの排便状況	No.1					○				△		○	○	○	▲	+
	No.2					○				△		○	○	○	▲	+
	No.3					○	死									
	No.4					○				△		○	○	○		-
	No.5					○				△		○	○	○		-

注：CM経口投与：第1, 2日は0.5mg, 第3～15日は10r/mlのCMを飲料水に加えた

○；耐性 C-17

△；感性 G-14

▲；耐性 G-14

秋葉, 1961¹⁰⁾

表2 下水から分離された乳糖発酵菌の耐性パターンとR因子

(Alabama, Jefferson County; Sturtevant & Feary, 1969)

菌 群	耐 性 型	株数	R+ (%)
<i>E. coli</i>	AB-Pc SM TC	59	17 (29)
	SM TC	39	18 (46)
	AB-Pc CF SM TC	27	1 (3.7)
	CM SM TC	25	23 (92)
	AB-Pc CM SM TC	12	4 (33)
	AB-Pc CM	6	0
	AB-Pc SM	6	0
	AB-Pc TC	6	2 (33)
	KM SM TC	5	2 (40)
	CM KM SM TC	5	3 (60)
	TC	4	0
	CM TC	4	2 (50)
	AB-Pc CF SM	4	0
	AB-Pc KM SM TC	3	3(100)
	そ の 他		5 (13)
小 計		243	80 (32.9)
<i>E. intermedia</i> (<i>Citrobacter</i> <i>Enterobacter</i> <i>Llebsiella</i>)	AB-Pc CF TC	4	0
	AB-Pc SM	2	0
	そ の 他	13	3 (23)
小 計		19	3 (15.8)
合 計		262	83 (31.7)

中谷, 1970¹⁰⁾

脂肪酸塩のようなR因子伝達阻害物質が存在するためであることも知られている。

表3 薬剤耐性赤痢菌株のR因子保有率

(1968年, 1965年～1968年, 薬剤耐性赤痢研究会, 群大医三橋研究室, 1970)

分離年次	耐 性 型	株数	R+ (%)
1968 (スクリーニング)	CP SA SM TC	486	366 (75)
	SA	119	18 (15)
	CP SA SM	80	54 (67)
	SA SM TC	9	6 (67)
	SA SM	7	5 (71)
	TC	4	1 (25)
	SA TC	3	1 (33)
	CP SM	2	2(100)
	SM	2	2(100)
	小 計	712	455 (63.9)
1965～1968	AB-Pc	129	66 (51)
	NA	100	0
	KM	11	10 (91)
	小 計*	240	76 (54.3)

* NA耐性株を除く

表4 薬剤耐性サルモネラ菌株分離頻度

(1965年～1967年, 薬剤耐性赤痢研究会, 公衆衛生院衛生微生物学部, 1968)

分離年次	検査株数	血清型	耐性株数(%)	R+ (%)
1965	95	21	28 (30)	
1966	66	15	49 (74)	6 (12)
1967	105	22	88 (84)	12 (14)
計	266	32	165 (62)	18 (13)

現在このR因子を保有する大腸菌・赤痢菌及び食中毒の原因菌であるサルモネラがどの位自然界に存在するかを示したものが, 表2, 3及び表4であるが, ここに見る如く, 主要な腸内細菌の10～80%がR因子をもっているものと考えられる¹⁰⁾。

4. 微生物遺伝学から見たR因子

R因子は Lederberg¹¹⁾ のいう plasmid (菌の染色体と無関係に存在する細胞質性遺伝因子) または Jacob and Wollman¹²⁾ のいう episome (菌に不可欠でない遺伝因子で, 細胞質性に自律増殖する場合と, 染色体に組み込まれる場合と2相性の変

図5 R pili図による大腸菌と赤痢菌の接合

Watanabe, 1967¹⁴⁾

化をするもの)の1種と考えられている。その菌から菌への伝達は接合管(R pili と呼ばれる)を通して行なわれるが、(図5)、他の episome, plasmid にくらべ宿主域が非常に広く、図6に示す如く、腸内細菌科のすべての属(genus)¹³⁾の菌のみならず、緑膿菌¹⁵⁾・コレラ菌¹⁶⁾・ペスト菌¹⁷⁾などにまで伝達されることは興味深い。またこの因子によつて菌から菌に伝達される薬剤耐性の種類は表5にあげたように CM・TC・SM・SAのみ

図6 R因子の伝達範囲

表5 自然界から分離されるR因子の主な耐性型と fi 型

Resistance markers	fi Type	Natural source
CM. TC. SM. SA	+	Common in <i>Enterobacteriaceae</i>
CM. SM. SA	+	Rare
TC	+	Not common
TC. SM. SA	—	Rare
SM. SA	—	Not common
CM. TC	+	Rare
SM or SA	—	Rare
CM. TC. SM. SA. KM (KM-A. NM)	+	Rare
CM. TC. SM. SA. KM. Ab-Pc	—	Common in <i>Rettgerella</i>
KM (KM-A. KM-C. NM. PM)	—	Not common
KM (KM-A. KM-C. NM. PM. LM)	—	Not common
KM (KM. NM. PM. LM. GM. DKB)	+	Very rare
CM. TC. SM. SA. KM. FU. NA	?	Very rare

ならず、アミノベンジールペニシリン¹⁸⁾及びセフアロスポリン系抗生物質 (Ab-Pc)¹⁹⁾、カナマイシン及びネオマイシン (KM, NM)^{15), 20)}・パロモマイシン (PM)²¹⁾・リビトマイシン (LM)²²⁾・ゲンタミシン (GM)²³⁾・ナリディキシム酸 (NA)²⁴⁾・ニトロフラン誘導体 (FV)²⁵⁾ などに対する耐性まで含む場合がある。この中でCM・TC・SM・SA 4 剤耐性を同時に伝達するR因子は赤痢菌など腸管感染症の原因菌のもつ R 因子のなかで最も多い型であるが、尿路感染症の原因菌の1つ *Rettingella* (プロテウス菌に近い) ではむしろCM・TC・SM・SA・KM・Ab-Pc の6 剤耐性R因子が普遍的であることは、細菌学的にも臨床的にも注目すべきことである(表5)。

さてR因子は前述の如く plasmid または *épisode* に属する細胞質性遺伝因子であるが、これは他の *épisode* または plasmid といろいろな相互作用を示し、この点からいくつかのグループに分類される。すなわち、大部分のR因子は大腸菌におけるF因子 (*épisode* の1種で菌の雌雄を決定する因子) による菌の接合と染色体組み換え(図1参照)を阻害し^{26) 27) 28)}、*fi*⁺型または F-like R 因子と呼ばれる。一方、R因子の中には宿主菌の染色体組み換え能を阻害せず、大腸菌中で P1kc, λ , T, W などのバクテリオファージと共存するとこれらのファージの増殖を抑制するものがあり^{29) 30)}、これを *fi*⁻型または I-like R 因子と呼ぶ。表5にも示したように、これらの *fi*型と耐性パターン(そのR因子がどれだけの薬剤に対する抵抗性を運んでいるか)との間には相当程度の相関が認められる。

R因子の本態はDNAで、その複製は普通の場合、宿主菌染色体のDNA複製とは別個に行なわれている。R因子をもつ菌からDNAを抽出し、塩化セシウム中で超遠心分析をおこなうとGC含量 (GC content: ある生物のDNAの大まかな化学特性を示すもの) が52~58%のDNAが宿主菌のDNAとは別個に存在することを証明することができる^{31) 32) 33)} (図7)。これを電子顕微鏡で精査すると周囲の長さ6~38 μ の環状DNAであるこ

図7 R⁻の *Proteus mirabilis* (左)とR⁺の同菌(右)のDNA超遠心分析、矢印がR因子のDNA

Watanabe, 1967¹⁴⁾

図8 R因子の環状DNA電子顕微鏡写真

Cohen & Miller, 1970³⁴⁾

図9 細菌における *épisode*, plasmid 及び chromosome 存在様式模型図

とがわかる³⁴⁾。大腸菌の染色体DNAは周囲2~3mmの環状構造を有するので、その約0.2~1%の大きさである(図8)。

さてR因子と菌の染色体DNAは菌体内でどのような形で存在しているのだろうか。細菌の超薄切片の電顕像³⁵⁾や、*épisode*の細胞質内自律増殖と宿主染色体内組み込みの2相性変化の実験事実などから、現在では図9に示すように、染色体DNAもR因子DNAも菌の mesosome といわれ

る膜様構造物に付着し（この膜様部分は DNA の複製にも関与していると考えられている），両者の付着点が近いために，ある時は両者が統合されて1つの DNA の環になり，またある時は離れて別個に複製されると考えられている。

もし2種類の R 因子を同一宿主菌に重感染させると，これらが同一の fi 型の場合には，後から感染する R 因子の伝達頻度は低く（R 因子同志の干渉），また重感染後の共存安定性が悪く，どちらかの R 因子が脱落し易い（R 因子の相互排除）³⁶⁾³⁷⁾。しかしこの場合には両者の DNA の組み換え（recombination）がおこり，合の子の R 因子ができ易い。これは同一 fi 型の R 因子は mesosome 上における付着点が同一であるために，相互排除（付着点の取り合い）や組み換え（1つの付着点に2つのものが存在し得る唯一の方法）がおこるものと考えられている。はなはだ例外的に fi⁺ 型と fi⁻ 型の R 因子の組み換えがおこることもあるが，この場合はどちらかの R 因子が普通の fi⁺ 又は fi⁻ でない場合が多い。図10に示した例は温度感受性 KM 耐性因子，Rts1 (fi⁻) と普通の4剤耐性因子 R₁₀₀ (fi⁺) との recombination³⁸⁾ の模型図であるが，Rts1 は普通の型と異なり，温度感受性である

ばかりでなく，他の fi⁻ 型 R 因子と重感染させても干渉や相互排除を示さず，Plkc や λ ファージは抑制しないが，T-偶数ファージを制限し，さらにコレラ菌中でも低温では安定である³⁹⁾（普通の R 因子は fi⁺ 型でも fi⁻ 型でもコレラ菌中で極めて不安定で脱落し易い）などの特別な性質を示す（表6）。現在諸性質が知られている R 因子は表に示したように少なくとも3群に分けられると考ええるが，3番目の R 因子は Rts1⁴⁰⁾ 以外には自然界からまだ知られておらず，これが例外的なものか，あるいは第3群の R 因子として小数ながら自然界に分布しているのか，今後の研究を要するところである。

R 因子は図10に示したように，伝達性や他の episome との干渉などをきめる部分（sex factor: 図の tra または tst, fi, spp を合わせた部分）と，薬剤耐性を決定する部分（drug determinant; resistance markers: chl, tet, str, sul, kan の部分）に構造上大別される。大腸菌などの菌体内では両者は合体し1つの環状 DNA として存在するが，プロテウス菌中においては sex factor と drug determinants とは独立して別個に存在するのではないかという考え方が有力になりつつある⁴¹⁾。

表6 自然界から得られる R 因子の分類

Group	Popular resistance marker	Relation to other episomes or plasmids				Stability in <i>V. cholerae</i>	Remarks
		F factor	Col factor	Phage	R factor		
I	(cml. tet. str. sul)* (tet) (cml. str. sul)	ffi ⁺ (inhibition of F-fertility)	cli ⁻ (stable coexistence)	spp ⁻ (no restriction)	Mutual exclusion with other ffi ⁺ R	Unstable at any temperature	F-like factor
II	(str. sul) (str) or (sul) (tet. str. sul)	ffi ⁻	cli ⁺ (mutual exclusion with Ib)	Spp1 ⁺ (restriction of Plkc, lumbda, T1)	Mutual exclusion with other ffi ⁻ R	Unstable at any temperature	I-like factor
III	(kan) ⁴²⁾ (kan. str. sul) ⁴²⁾ (str. sul) ⁴²⁾	ffi ⁻	cli ⁺ ?	Spp2 ⁺ (restriction of T2, T4, and T6)	No distinct exclusion with ffi ⁺ and ffi ⁻ R	Stable at low temperature	Thermosensitive

* Following gene symbols were used: cml, chloramphenicol resistance; tet, tetracycline resistance; str, streptomycin resistance; sul, sulfonamide resistance; kan, kanamycin resistance; ffi⁺, inhibitory effect against F-fertility; cli⁺, mutual exclusion with colicinogenic factors; spp1⁺, restriction of coexisting Plkc, lumbda, and T1; spp2⁺, restriction of all T-even phages.

図10

FIG. 10 Circular models of thermosensitive kanamycin resistance factor, nonthermosensitive multiple-drug resistance factor, and their recombinants. Abbreviations for genetic markers: *tra*, transfer region of R factors undergoing nonthermosensitive replication; *tst*, transfer region of R factors undergoing thermosensitive replication; *fi*, genetic locus in R factors controlling the inhibitory effect on F-mediated fertility; *spp*, genetic loci controlling the restrictive effect on T-even phages in R factors; *kan*, genetic marker in R factors which confers KM resistance on its host; *chl*, genetic marker which confers CM resistance; *tet*, TC resistance; *str*, SM resistance; *sul*, SA resistance.

Yokota, et al. 1969

さてR因子による耐性菌を現在の微生物遺伝学的知識を応用し、減少または増加防止する方法があるであろうか、すでにR因子をもつ菌はアクリフラビン系薬剤⁴²⁾ (アクリジンオレンジ、アテブリンなど) 又はマカルボマイシン⁴³⁾、フラボマイシン⁴⁴⁾などの含燐抗生物質に対し、R因子をもたない菌より感受性が高いことが知られており、またR因子の伝達はコール酸塩、脂肪酸塩、ドテシル硫酸塩などにより抑制されること⁹⁾、ニトロフラン誘導体のあるものはR因子をもつ菌からR因子を除去する作用があること⁴⁵⁾などが報告されているが、毒性その他の理由から臨床的に使用し得るようなR因子の除去剤や伝達防止剤はまだ開発されていない。

5. 化学的に見た耐性菌の耐性機構とその対策

(a) ペニシリン類、セファロスポリン系抗生物質

肺炎桿菌・緑膿菌、およびR因子をもつその他のグラム陰性桿菌はペニシリン類及びセファロスポリン系抗生物質の β -lactam環を開裂して不活化する酵素 β -lactamaseをもっていることがある(図11)⁴⁶⁾。R因子をもつ菌の β -lactamaseには2通りあり、それぞれI型及びII型と呼ばれるが、そのうちI型の β -lactamaseは肺炎桿菌が本来染色体上にもっているものと同一の性質を有するものであることが、種々の研究から解明されており⁴⁷⁾、R因子上のAb-Pc determinantは肺炎球菌から何等かのしくみでR因子にとり込まれたのではないかと想像されている。いづれにしてもグラム陰性菌のもっている β -lactamaseはセファロスポリン系抗生物質も破壊し得るので、グラム陰性桿菌の中でアミノペンシリンに耐性を示すものによる感染症にセファロスポリン系抗生物質を投与しても効きにくい。これに対し、ブドウ球菌の有する β -lactamaseは基質特異性が異なり、セファロスポリン系抗生物質を破壊することができないから、ブドウ球菌のペニシリン耐性株にはセフ

図11 R因子により産生される β -lactamaseのペニシリン類及びセファロスポリン系抗生物質に対する不活化作用

図12

アロスポリン系抗生物質が有力な化学療法剤となり得る(図12). 一方合成ペニシリン特に methyl chlorophenyl isoxazoyl-Pc (MCI-Pc) や dimethoxyphenyl-Pc (DMP-Pc) などブドウ球菌による β -lactamase によつて破壊されないの、Pc-耐性ブドウ球菌感染症の治療に使用されている. 合成ペニシリンの開発は Pc-耐性ブドウ球菌のもつ β -lactamase によつて破壊されない Pc-誘導体を有機合成でつくりだすことからスタートしたが、将来は Ab-Pc のようにグラム陰性菌にも有効で、しかも肺炎桿菌・緑膿菌、R 因子をもつその他のグラム陰性菌の β -lactamase によつても破壊されないような新誘導体の研究を続けることが必要であろう.

一方、セファロスポリン系抗生物質の半合成的新誘導体の研究は、今日まで毒性の減少、内服可能剤の開発に主眼がおかれてきたが、もしグラム陰性菌の β -lactamase によつても破壊されないような誘導体ができれば、将来の対策として明るい見通しとなるであろう. しかし現在のところ、この方面の研究成果はまだ見るべきものがない.

(b) クロラムフェニコール耐性

R 因子をもつグラム陰性桿菌、ブドウ球菌などの CM 耐性は図13に示したように CM のアセチル化による不活化に起因することが知られている⁵¹⁾. 近年 R 因子をもつ大腸菌の CM アセチル酵素 (chloramphenicol acetyltransferase: CATase) 産生には菌体内の cyclic AMP 量が関与しているという報告⁵²⁾もあるが、演者による追試実験では

図13 R 因子により産生されるクロラムフェニコール不活化酵素の作用

確認できなかつた⁵³⁾. CATase の産生はグラム陰性桿菌では非誘導型 (noninducible) である. 今日、CATase に強い CM 新誘導体の開発はまだ成功していない.

(c) カナマイシン、ストレプトマイシンなどのアミノ糖抗生物質耐性

R 因子をもつグラム陰性桿菌の SM 耐性は SM の不活化によることが知られている. この SM 不活化機構はアデニル化によることが明らかにされている⁴⁹⁾. また緑膿菌の SM 耐性は燐酸化による SM の不活化によるといわれる⁵⁰⁾ (図14). KM 耐性をもつ R 因子の耐性機構は最初、岡本、鈴木⁴⁸⁾によりアセチル化による不活化が確認されたが、その後の研究によればこのタイプの R 因子をもつ菌は自然界にはむしろ少なく、梅沢教授⁵⁰⁾⁵¹⁾らによつて見出された KM 分子中の 6-D-glucosamine の 3' 位 OH の燐酸化酵素をもつタイプの方が多いことがわかってきた. 演者の教室においては現在、その複製 (replication) が温度感受性である KM 耐性因子、Rts1、とその KM 耐性表現型 (phenotype) が温度感受性である KM 耐性因子、YRts5、とを研究中であるが、少なくとも YRts5 をもつ大腸菌の KM 耐性については、微生物化学研究所 (梅沢所長) の援助による KM 不活性の構造決定の結果 6-D-glucosamine の 3' 位 OH 基の燐酸化によると考えられる成績が得られた. しかしながらこの YRts5 は 3' 位の OH のない lividomycin (LM) A⁵⁴⁾ にも高い不活化力を有し、しかもその耐性形質発現の温度感受性度は KM に対するものと全く

図14 R因子をもつ菌（SMのアデニル化）と緑膿菌（SMのリン酸化）のSM不活化作用

図15 R因子をもつ菌のKM不活化作用

同じ態度であり、さらに3'及び4'位のOHのない gentamicin に対しても、その耐性度は低いながらも抵抗性を示すので、KM リン酸化酵素以外の未知

のアミノ糖抗生物質不活化酵素を同時に産生している可能性がある。この点についての研究、および YRts5 因子の耐性形質の温度感受性に関する生

表7 3'-deoxykanamycin の抗菌力

Test organisms*	Minimal inhibitory concentration (mcg/ml)	
	3'-Deoxy-kanamycin	Kanamycin
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	1.56	1.56
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	3.12	1.56
" K-12 CS-2	3.12	1.56
" K-12 ML1629	3.12	>50
" K-12 ML1630	3.12	>50
" K-12 ML1410	3.12	0.78
<i>Salmonella typhosa</i> T-63	0.78	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A3	3.12	50
" No. 11	12.5	>50
" No. 12	12.5	50
" No. 39	12.5	>50
" No. 45	1.56	50
" No. 67	12.5	>50
<i>Proteus rettgeri</i> GN311	12.5	6.25
" GN466	6.25	3.12

* Nutrient agar, 37°C. 18 hours.

Umezawa et al. 1971⁵⁵⁾

化学的研究などは目下進行中である。

梅沢教授⁵⁵⁾⁵⁶⁾は緑膿菌及びR因子をもつその他のグラム陰性桿菌のKM耐性が、主としてKM中の6-D-glucosamine 3'位OHの燐酸化によることから推定し、3', または3'及び4'位のOH基をH基で置換すれば、現在自然界に分布する大部分のKM耐性菌に有効な新KM誘導体ができる可能性があると考え、その結果、3'-deoxykanamycin B⁵⁵⁾及び3', 4'-dideoxykanamycin B⁵⁶⁾を新らしく開発した。これらの薬剤は表7及び表8に示すごとく、緑膿菌やR⁺耐性菌に対してもKM感性菌と同程度の抗菌力を示すことが明らかにされた。このなかで dideoxykanamycin B (DKB) は耐性菌にも有効なKM新誘導体として近く実用化されるそうである。この一連の研究は、耐性菌の分子レベルでの耐性機構の研究から理論的に改良された薬剤の最初の例として、今後の耐性菌対策の大きな方向の1つとなるであろう。

(d) サルファ剤耐性

サルファ剤は細菌における葉酸合成を dihydropterine と p-aminobenzoic acid との結合点 (dihydrofolate synthetase) で阻害することにより抗菌力を発揮し、in vitro で作った耐性菌の耐性機構は dihydropterine 合成能が上昇することによることが知られているが⁵⁷⁾、R因子によるサルファ剤耐性機構についてはサルファ剤の膜透過性の低下という報告があるほか、くわしいことは解明されていない。したがってその対策も今日のところ有効な方法がない。しかしブドウ球菌その他R因子によらない耐性菌に対しては、同一代謝系の異なる2点を阻害する薬剤を併用すればその効果は協力的 (synergistic) になるという理論から開発された Trimethoprim⁵⁸⁾ (pyrimidine 誘導体で、菌の葉酸合成系のうち dihydrofolate reductase を阻害する) とサルファ剤を併用するという方法で対策が実用化されつつあり、すでにヨーロッパにおいては臨床的に応用されている (図16)。

表8 3', 4'-dideoxykanamycinの抗菌力

Test organisms*	Minimal inhibitory concentration (mcg/ml)	
	3', 4'-Dideoxykanamycin B	Kanamycin B
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	0.78	0.78
<i>Escherichia coli</i> NIHJ	1.56	1.56
" K-12 CS-2	1.56	0.78
" K-12 ML 1629	1.56	>50
" K-12 ML 1630	3.12	>50
" K-12 ML 1410	1.56	0.78
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> A3	3.12	50
" No. 11	3.12	>50
" No. 12	6.25	50
" No. 39	6.25	>50
" No. 45	0.78	25
" No. 67	6.25	>50
<i>Proteus rettgeri</i> GN 311	12.5	3.12
" GN 466	3.12	1.50

Umezawa et al. 1971⁵⁶⁾

図16 サルファ剤とトリメトプリムの作用点

(e) テトラサイクリン耐性

R因子をもつ菌のTC耐性についても、その不活化酵素はまだ発見されておらず、その耐性機構はTCの菌体内への透過性の低下といわれる⁵⁹⁾ほかはくわしい研究が少ないので、その対策としても見るべきものがない。

6. おわりに

細菌感染症の治療に輝かしい光を与えた化学療法は、薬剤耐性菌の増加という暗影により将来の

見通しに不安を生みつつあつた。その対策として考えられることは、新抗生物質が無限に発見される見通しが無い限り、耐性菌発生の遺伝学的機序を解明してその増加を防止するか、あるいは耐性菌の生化学的機構を明らかにして、耐性菌にも有効な各薬剤の新誘導体を開発するか、いずれかの方法に頼らねばならない。前者に関しては、耐性菌が突然変異と選択により生ずる場合には、結核治療に見る如く2種以上の薬剤の併用療法 (combined therapy) である程度防止することが可能であるが、ブドウ球菌多剤耐性菌のように形質導入

で増加する場合や、グラム陰性桿菌のようにR因子の伝達による場合には、現在のところ臨床的に利用し得る程有効な手段はまだ知られていない。そこで将来の耐性菌に対する対策は主として後者の方法に頼らざるを得ないが、耐性菌の機構が主として薬剤の不活化酵素による時は、これらの酵素によつても不活化され難い形の新誘導体を開発し、耐性機構がある代謝系の促進化による時は、その代謝系の別の代謝点を阻害するという方法がとられつつある。この方法は高度な学問と、多くの分野の専門家の協力を必要とするが、その成果のいくつかはすでに実用化されつつあり、結論として、化学療法の将来は耐性菌その他の問題の存在にもかかわらず決して暗いものではないと考えられ、限りない医学の進歩が期待される。

引用文献

- 1) Demerec, M. : Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 31, 16, 1945
- 2) Dean, A. C. R. & Hinshelwood, G. N. : Proc. Roy. Soc. B, 139, 236, 1952
- 3) 横田 健 : 日本細菌学雑誌, 10, 261, 1955
- 4) Mitsuhashi, S. et al. : Gunma J. Med. Sci., 10, 297, 1961
- 5) 桑原章吾, 他 : 日本医事新報, 2002, 25, 1962
- 6) 秋葉朝一郎, 他 : 日本医事新報, 1866, 46, 1960
- 7) 落合国太郎, 他 : 日本医事新報, 1861, 34, 1959
- 8) 川島 明 : 日本医事新報, 1735, 22, 1957
- 9) 秋葉朝一郎 : 日本細菌学雑誌, 16, 602, 1961
- 10) 中谷林太郎 : モダンメデイア, 16, 482, 1970
- 11) Lederberg, J. : Physiol. Rev., 32, 403, 1952
- 12) Jacob, F. & Wollman, E. L. : C. r. Hebd. Seanc. Acad. Sci., Paris, 247, 154, 1958
- 13) 原田賢治, 他 : 日本細菌学雑誌, 16, 189, 1961
- 14) Watanabe, T. : Sci. Amer., 217(12), 19, 1967
- 15) Lebek, G. : Zentbl. Bakt. Parasitkde, Abt. I Orig., 188, 494, 1963
- 16) Kuwahara, S. et al. : Jap. J. Microbiol., 7, 71, 1963
- 17) Ginosa, H. S. & Matney, T. S. : J. Bacteriol., 85, 1177, 1963
- 18) Anderson, E. S. & Datta, N. : Lancet, 1, 405, 1965
- 19) Sawai, T. et al. : Jap. J. Microbiol., 12, 423, 1968
- 20) 木村貞夫, 他 : 医学と生物学, 68, 61, 1964
- 21) Okanishi, M. et al. : J. Antibiot., Series A, 20, 132, 1967
- 22) 山本達夫, 横田 健, 第26回日本細菌学会関東支部総会, (昭和46年11月, 東京)
- 23) Witchitz, J. L. & Chabert, Y. A. : J. Antibiot., Series A, 24, 137, 1971
- 24) Lebek, G. : Proc. V Int. Cong. Chemther., Vienna, 4, 247, 1967
- 25) 小田倉義博, 他 : 第26回日本細菌学会関東支部総会 (昭和46年11月, 東京)
- 26) Nakaya, R. et al. : Biochem. Biophys. Res. Comm., 3, 654, 1960
- 27) Watanabe, T. & Fukasawa, T. : J. Bacteriol., 83, 727, 1962
- 28) Yoshikawa, M. & Akiba, T. : Jap. J. Microbiol., 5, 375, 1961
- 29) Yoshikawa, M. & Akiba, T. : Jap. J. Microbiol., 6, 121, 1962
- 30) Arber, W. & Morse, M. L. : Genetics, 51, 137, 1965
- 31) Rownd, R. et al. : J. Molec. Biol., 17, 376, 1966
- 32) Falkow, S. et al. : J. Molec. Biol., 17, 102, 1966
- 33) Nishioka, T. et al. : J. Bacteriol., 97, 376, 1969
- 34) Cohen, S. N. & Miller, C. A. : J. Molec. Biol., 50, 671, 1970
- 35) Gilbert, W. & Dressler, D. : Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol., 33, 473, 1968
- 36) Mitsuhashi, S. & Harada, K. : Nature, 195, 517, 1962
- 37) 渡辺 力, 他 : 日本細菌学雑誌, 18, 481, 1963
- 38) Yokota, T. et al. : J. Bacteriol., 98, 863, 1969
- 39) Yokota, T. et al. : J. Bacteriol., 109, 440, 1972
- 40) Terawaki, Y. et al. : J. Bacteriol., 94, 687, 1967
- 41) Rownd, R. & Mickel, S. : Nature New Biol., 234, 40, 1971
- 42) Yoshikawa, M. & Sevag, M. G. : J. Bacteriol., 93, 245, 1967
- 43) 伊予部志津子, 三橋 進, 日本細菌学雑誌, 26, 158, 1971

- 44) 渡辺 力, 他 : 日本細菌学雑誌, 26, 340, 1971
- 45) 犬塚 学, 他 : 微生物をめぐる分子生物学シンポジウム 昭和46年8月(金沢)
- 46) Sawai, T. et al. : Jap. J. Microbiol., 12, 423, 1968
- 47) Sawai, T. et al. : Jap. J. Microbiol., 12, 531, 1968
- 48) Suzuki, Y. & Okamoto, S. : J. Biol. Chem., 242, 4722, 1967
- 49) Umezawa, H. et al. : Science, 157, 1559, 1967
- 50) Kawabe, H. et al. : J. Antibiotics, 24, 651, 1971
- 51) Kondo, S. et al. : J. Antibiotics, 21, 22, 1968
- 52) Harwood, J. & Smith, D. H. : Biochem. Biophys. Res. Comm., 42, 57, 1971
- 53) 横田 健 : 日本細菌学雑誌, 26, 142, 1971
- 54) Machiyama, N. : J. Antibiotics, 24, 706, 1971
- 55) Umezawa, H. et al. : J. Antibiotics, 24, 274, 1971
- 56) Umezawa, H. et al. : J. Antibiotics, 24, 485, 1971
- 57) Sevag, M. G. & Yokota, T. : Proc. Roy. Soc. B, 153, 209, 1960
- 58) Bushby, S. R. M. & Hitchings, G. H. : Brit. J. Pharm. Chemother. 33, 72, 1968
- 59) 横田 健, 秋葉朝一郎, 医学と生物学, 64, 9, 1962