グラム陽性細菌の薬剤耐性と感染制御

野口 雅久

Antimicrobial Resistance and Infection Control for Gram-positive Bacteria

Norihiisa Noguchi

Department of Microbiology, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy
and Life Sciences; 1432-1 Horinouchi, Hachioji, Tokyo 192-0392, Japan.

(Received October 8, 2020)

Antimicrobial resistance (AMR) is a serious problem worldwide. We searched for the AMR determinants of various bacteria isolated from clinical settings and studied their resistance mechanisms and molecular epidemiology. This review focuses on the AMR of *Staphylococcus aureus*, a major gram-positive pathogen, which has the ability to acquire resistance to antimicrobials. The resistance factors of *S. aureus* are frequently found on mobile elements, including plasmids and transposons. We determined the complete DNA sequence of the tetracycline-resistance plasmid and found that the inducible expression of *tetK* in *S. aureus* was regulated by a post-transcriptional attenuation mechanism. Furthermore, outbreaks of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) in hospitals and communities have led us to study infection controls, including the antiseptic susceptibility evaluation and molecular epidemiology of MRSA. Various antiseptic resistance determinants, such as *qacA/B* and *smr*, were identified on plasmids and characterized. We demonstrated that the plasmid-mediated efflux pump QacB variant QacIII confers fluoroquinolone efflux ability to *S. aureus*. Studies on MRSA epidemiology had shown that community-acquired MRSA (CA-MRSA) was disseminated into hospitals and that an increased use of alcohol-based rubs could reduce the incidence of MRSA infections in such institutions. Additionally, the study of CA-MRSA collected from communities and hospitals showed an increase in Panton-Valentine leucocidin (PVL)-positive CA-MRSA, causing severe skin and soft tissue infections. Moreover, various PVL-positive CA-MRSA clones have disseminated in Japan, whereas the USA300 LV/J clone evolved in that country. Our study provides important information regarding MRSA infection control.

Key words—antimicrobial resistance; *Staphylococcus aureus*; plasmid; infection control

はじめに

筆者は、細菌の薬剤耐性と感染制御に関する研究をDNA解析の手法を用いて行ってきた。これらは、病院やクリニックの患者（臨床）から分離された黄色ブドウ球菌、肺炎球菌、ヘリコバクター・ピロリ、大腸菌、緑膿菌、アクネ菌などから薬剤耐性遺伝子を検索して、遺伝子の同定、耐性機序と耐性伝播の解明、薬剤感受性試験による有効な抗菌薬の検索等により、感染症治療と感染制御の一助となる医療系の研究であり、当時の基礎薬学系では異端であった。本総説は、2019年度退職にあたり在職中

の研究、黄色ブドウ球菌を代表とするグラム陽性菌の薬剤耐性の変遷について、筆者の研究の歩みとともに記述する。

1. 黄色ブドウ球菌

黄色ブドウ球菌 (*Staphylococcus aureus*) は、グラム陽性球菌でコアグラーゼを産生する。¹⁾ 16S rRNA塩基配列に基づく系統分類では、ファーミキューテス門、バシラス綱、バシラス目、ブドウ球菌科に属する。本菌は毒素のデパートと称され、表皮剥脱毒素、エンテロトキシン、溶血毒素、白血球破壊毒素、毒素性ショック症候群毒素などの種々の毒素や病原性因子を産生する菌株が存在する。そのため、約49種のブドウ球菌の中で最も病原性が高い。通常、ヒト由来コアグラーゼ陽性菌はほとんどが黄色ブドウ球菌であることから、臨床では、便宜上、コアグラーゼ陽性ブドウ球菌(黄色ブドウ球菌)

東京薬科大学薬学部病原微生物学教室 (〒192-0392 東京都八王子市堀之内 1432-1)

e-mail: noguchin@toyaku.ac.jp

本総説は、2019年度退職にあたり在職中の業績を中心に記述したものである。

とコアグラゼ陰性ブドウ球菌 (coagulase negative staphylococci; CNS) に二分されている。代表的な化膿性疾患の起炎菌であり、産生する毒素によって食中毒、皮膚・軟部組織感染症、肺炎、敗血症など様々な感染症に関与する。一方、皮膚常在菌としても知られ、約 30% の健常者の鼻腔内からも分離される。薬剤耐性を獲得し易く、代表的な院内感染原因菌として、本菌の流行が院内感染の指標となっている。

2. 黄色ブドウ球菌の薬剤耐性プラスミド

学部学生時に、米国カリフォルニアのスタンフォード大学を中心に DNA 組換え実験が発表された。組換え DNA 実験の潜在的な危険性 (バイオハザード) が指摘され、1975 年に科学者自らが研究を制限し、社会的責任を問うたことで科学史に残るアシロマ会議が開催された。²⁾ この分子生物学の創成期に、組換え DNA 研究を知り、研究者の道を志した。ところが、1970 年代において、薬系大学では DNA を研究していたのは主に有機化学系の研究室であった。1976 年、東京薬科大学は女子部と男子部が八王子キャンパスに移転したが、これにより偶然、女子部の第二微生物学教室 (現：病原微生物学教室) の笹津備規先生らが黄色ブドウ球菌の薬剤耐性プラスミドを用いて枯草菌 (*Bacillus subtilis*) を形質転換したことが話題となっていたことを知った。³⁾ そこで、この教室の大学院生になり、黄色ブドウ球菌の薬剤耐性の研究を始めた。

当時は、プラスミド DNA を遺伝情報などの生物活性を持つ完全な分子として精製する技術や情報が未成熟であった。そのため、放射性物質で DNA を標識後、密度平衡勾配遠心によって分離、標識されたプラスミド DNA 分画を集め、透過型電子顕微鏡でプラスミド分子を確認して、大きさを測定するといった煩雑な方法が取られ、1 ヶ月ほど要していた。その精製したプラスミドを枯草菌に取り込ませ、耐性を発現させた実験は、プラスミド DNA が生物活性を持つことを証明した画期的な実験であった。^{3,4)} しかし、薬剤耐性プラスミドの遺伝子構造を解析することは非常に困難であったため、病原細菌の遺伝子を用いることの安全性が危惧されていた。そこで、黄色ブドウ球菌の薬剤耐性プラスミドをグラム陽性菌における安全なベクターとして開発するため、制限酵素を含めた DNA 関連酵素を研究して

いた理化学研究所 (理研) の安藤忠彦主任の微生物学研究室の研究生になることを条件に博士課程に進学した。理研では、アシロマ会議に参加した宍戸和夫先生 (東京工業大学名誉教授) から直接指導を受けた。

3. 薬剤耐性プラスミドのゲノム解析

理研において、黄色ブドウ球菌の小型のテトラサイクリン (tetracycline; TC) 耐性プラスミド pTZ5 (旧名: pTP-5) の遺伝子解析に取り組んだ。当時は、DNA 塩基配列決定法は普及しておらず、解析を行う第 1 段階として、制限酵素の地図作成を行った。⁵⁾ この地図を基に、制限酵素断片を欠損させ、それらを枯草菌に導入し、TC 耐性発現とプラスミドの細胞内保持 (複製能) を調べ、TC 耐性遺伝子と複製遺伝子をマッピングした。同時に生物活性を有する最小の TC 耐性プラスミド pNS1 を作製した (Fig. 1)。⁵⁾ Maxam と Gilbert の化学分解による DNA 塩基配列決定法が発表され、理研において、DNA 塩基配列決定法のシステム構築と pNS1 の全塩基配列決定の研究を開始した。Maxam・Gilbert 法は、制限酵素切断末端から 200–300 塩基しか決定できず、解析した塩基配列は穴だらけであったが、サンガーが開発した Dideoxy 法を併用することで 3 年を要して、全塩基配列を決定した。⁶⁾ ところが、いち早く、米国の Khon らが TC 耐性プラスミド pT181 (4.4 kb) の全塩基配列を発表した。⁷⁾ pNS1 は pT181 と 99.5% の相同性を示していたため、競争には負けてしまった。しかし、彼らの報告した TC 耐性遺伝子 *tetK* は 1 塩基の間違いがあり、のちに筆者の *tetK* が正しいことが証明された。*tetK* の発現は TC によって誘導される。大腸菌の *tetA*, *tetB* などはラクトースオペロンと同様に、*tet* 構造遺伝子上流に存在する調節遺伝子 *tetR* から産生されるリプレッサーによって負の転写制御を受けている。しかし、黄色ブドウ球菌で見つかったマクロライド耐性遺伝子 *ermC*、クロラムフェニコール耐性

野口雅久

1978 年東京薬科大学卒業後、同大学大学院院進学、理化学研究所研究生。83 年博士課程修了、薬学博士取得。同年同大学助手、Maryland 大学留学、講師、准教授を経て、2012 年病原微生物学教室教授。20 年名誉教授、同大学客員教授、明星大学理工学部非常勤講師。

Fig. 1. Restriction and Gene Maps of Plasmid pNS1

Arrows show gene regions and transcription direction. P, promoter; T, terminator; tet, tetracycline-resistance gene *tetK*; repC, replication gene; orfC, open reading frame C.

遺伝子 *cat* や TC 耐性遺伝子 *tetK* などは、リプレッサーをコードする調節遺伝子が存在しない。⁸⁻¹⁰⁾ 代わりに、構造遺伝子上流に、小さなペプチドをコードするリーダー遺伝子とヘアピン構造を形成可能な

塩基配列が存在した (Fig. 2)。調節は、転写でなく、*tetK*-mRNA が特異的なコンフォメーション構造を形成し、*tetK* 構造遺伝子のリボソーム結合部位 (ribosome-binding site; RBS) 2 がマスクされる。その結果、リボソームの結合が阻害され、さらに裸の *tetK*-mRNA の分解が進行し、TetK タンパク質の合成が抑制される。TC がリボソームに結合してリーダー領域のタンパク質合成を阻害すると、*tetK*-mRNA のコンフォメーションが変化し、*tetK* 構造遺伝子のリボソーム結合部位 (RBS2) が露出し、リボソームが結合して、TetK のタンパク質合成が進行する。筆者は、*ermC* や *cat86* で提唱された posttranslational attenuation mechanism に類似していること明らかにした^{9,10)}。さらに、これらの手法を用いて、クロラムフェニコール耐性プラスミド pTZ12、アミノグリコシド耐性遺伝子 *aadK*、マクロライドリン酸化酵素 *mphA* などの遺伝子を見つけ、その遺伝子構造と耐性メカニズムを明らかにした。¹¹⁻¹⁵⁾ また、TetK タンパク質の高発現系を開発し、TetK タンパク質の構造の解明に貢献した。^{16,17)} これらの耐性遺伝子とプラスミドを組換えて、グラム陽性菌のベクターや大腸菌とのシャトルベクターを構築した。^{11,18-20)}

Fig. 2. Hypothetical Secondary Structure of the Control Region of the *tet(K)* mRNA 5-end

The mRNA sequence was deduced from pNS1 DNA sequence.⁶⁾ Structures [A], and [B] correspond to the inactive and active forms, respectively. RBS1 and RBS2 refer to the ribosome binding sites for the translation of the leader and the tetracycline-resistance protein (TET), respectively.

1989年、*Bacillus* 属由来誘導性クロラムフェニコール耐性遺伝子 *cat86* の発現を研究していた Maryland 大学の Lovett 教授の下にポスドクとして留学し、*cat* の遺伝子発現を研究する機会が得られた。この研究で、枯草菌では終止コドン UGA がトリプトファンとして解読される readthrough 現象を明らかとし、²¹⁾ 20年後の筋ジストロフィー薬の開発研究につながった。²²⁾

一方、枯草菌 ATCC6633 は、抗菌薬に感受性として知られ、抗生物質の力価検定の標準株として使用されている。ところが、ストレプトマイシンをわずかに不活化することを見い出した。²³⁾ 枯草菌の染色体上における薬剤耐性遺伝子の検索を行い、アミノグリコシド不活化酵素をコードする遺伝子 *aadK* をクローニングし、それらの遺伝子マップを含めた遺伝子を同定した。^{13,24)} その後、枯草菌の全ゲノムシーケンスが決定され、筆者の結果がサポートされた。また、相同性組換えを応用した insertion inactivation 法で作製した knockout 株は、ストレプトマイシンに超感受性化した。¹³⁾ これらの研究から、土壌細菌が薬剤耐性関連遺伝子の拡散におけるリザーバーとなっている可能性が示された。

4. プラスミド性消毒薬低度耐性遺伝子の解析

1990年頃から、日本の院内でセフェム系薬に耐性を示す多剤耐性黄色ブドウ球菌、いわゆるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) の院内感染が大きな問題となってきた。¹⁾ 細菌の院内感染を制御するために、消毒は重要な手段である。汎用される四級アンモニウム化合物 (quaternary ammonium compounds; QACs) に抵抗性を示す小さな消毒薬耐性遺伝子 *smr* (旧名: *qacC*) を見い出した。²⁵⁾ *smr* は両端に繰り返し配列を有する転移可能なカセット構造をしていた。その後、*smr* 類似遺伝子が、様々なバクテリアから見い出された。*smr* を有するブドウ球菌は QACs に対して低感受性を示すが、その抵抗性は弱く、本来の機能は不明である。これらの消毒薬低度耐性は、実臨床における消毒薬濃度では十分に殺菌可能である。そのため、現在では消毒薬低度耐性遺伝子と称されている。ブドウ球菌の消毒薬低度耐性は、それらの遺伝子がコードする薬物の排出ポンプによる。プラスミド性の消毒薬低度耐性遺伝子を研究中、*qac* や *smr* を保有しない黄色ブドウ

球菌において、消毒薬の感受性が低下した株が複数見い出された。²⁶⁾ これらの菌株は、ニューキノロン系薬のノルフロキサシンに耐性であった。そこで、ノルフロキサシンを排出するポンプをコードする遺伝子 *norA* 領域を解析したところ、これらの株は *norA* 上流のプロモーター領域に変異を有し、*norA* の転写発現亢進によって消毒薬にも低度耐性を示した。^{27,28)} *norA* は、12回膜貫通型薬剤排出ポンプをコードする多剤耐性遺伝子であった。この *norA* 転写亢進の変異は、ノルフロキサシンよりも色素や消毒薬によって高頻度に出現することを明らかとし、環境中の抗微生物薬が多剤耐性変異を誘発する可能性を示した。²⁷⁾ また、アジアの MRSA について、消毒薬低度耐性遺伝子 *qacA/B* や *smr* の分布を調査したところ、インドネシアを除く、ほとんどの国から消毒薬低度耐性遺伝子を保有する黄色ブドウ球菌が分離され、アジアに拡散していることを明らかとした。²⁹⁾ 一方、日本には、殺菌薬である消毒薬の感受性を評価する標準法がなかった。そこで、消毒薬に対する感受性を様々な方法で測定するとともに、標準法の開発に取り組み、中和剤を添加する time killing 法を開発した。^{30,31)}

さらに、*qacA/B* が、消毒薬感受性の特性や DNA シーケンス等から少なくとも5つのサブグループに分かれ (Fig. 3)、*qacBIII* はグラム陽性菌では初めてとなるプラスミド性のキノロン耐性因子であることを明らかとした。^{32,33)} 大学病院の薬剤部と共同研究を行い、*qacA/B* 陽性株を含めた院内における MRSA の分布と消毒薬の使用量を解析した。³⁴⁾ その結果、アルコールベース手指消毒薬の導入と使用量の増加に伴い、MRSA 感染症が減少したことを明らかとした。

筆者が分離した *qacA/B* 保有株は、理研微生物材料開発室に寄託し、ブドウ球菌の消毒薬低度耐性遺伝子の標準株として利用されている。

5. 感染制御に関する臨床研究

前後するが、2000年を目の前にして、筆者の所属教室が基礎薬学系から大学院医療薬学系に所属変更となり、研究を臨床系にシフトした。姉妹校であった東京医科大学八王子医療センターにおいて、院内感染症対策委員会が設置され、院内環境の細菌学的調査研究を開始した。2000年頃は、病院の環境細菌を調査しても無意味だ、という考えが学会を

た。そこで、薬学生、薬剤師、医師、看護師などの医療従事者の手指常在菌を調査したところ、MRSEが高頻度に定着していることが分かった。³⁷⁾ この結果を踏まえ、実際に種々の手指消毒薬を用いた手洗いによる消毒効果を測定した。³⁸⁻⁴⁰⁾ このような研究は、基礎薬学からすると、研究でなく検査とみられるが、抗菌薬の適正使用に関する情報を収集・サーベイランスし、それらを実験的に証明する研究は、今後、医療に携わる薬学分野において、教育を含めて重要と考える。むしろ、現在の日本の医療薬学に欠けている分野ではないかと感じている。

話は変わるが、ブドウ球菌属の *Staphylococcus lugdunensis* は、コアグラゼ陰性であるが、病原性が黄色ブドウ球菌に類似して高いことで注目されている。タンニンを分解するタンナーゼを産生するレンサ球菌 *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* は、大腸がんとの関連性が指摘されている。そこで、東京医科大学病院の消化器内科と共同で、大腸がん患者の直腸ぬぐいスワブ又は便からタンナーゼ産生菌の分離を試みたところ、アデノーマの患者において、*St. gallolyticus* でなく、タンナーゼを産生する *S. lugdunensis* の分離頻度が有意に高く、その菌株はある特定の遺伝子タイプの菌株であることを見い出した。^{41,42)} しかし、タンナーゼ産生菌と大腸がんの関連性は不明のままである。

6. 市中型 MRSA と皮膚感染症

当初、MRSA は抗菌薬が汎用されている病院内でのみ流行すると考えられていた。ところが、一般の健常者（市中）や幼稚園児などの小児からも MRSA が分離されるようになってきた。病院と市中で分離される MRSA は、薬剤感受性、*mecA* が存在する staphylococcal cassette chromosome (SCC) *mec* のタイプ、菌株の遺伝子型、保有する毒素遺伝子などが大きく異なる。そのため、前者は院内型 MRSA (hospital-acquired MRSA; HA-MRSA)、後者は市中型 MRSA (community-acquired MRSA; CA-MRSA) と呼ばれている。特に、CA-MRSA の中でも、強力な白血球破壊毒素である Pantone-Valentine leukocidin (PVL) を産生する株による重症皮膚感染症が、欧米を中心に大学の運動部や刑務所内で流行し、深刻な問題となっていた。そこで、市中の表在性皮膚感染症で小児に好発する伝染性膿痂疹（トビヒ）由来の黄色ブドウ球菌に関する研究

を、当時関西医科大学香里病院皮膚科准教授の西嶋摂子先生とスタートした。興味深いことに、日本では CA-MRSA から PVL 遺伝子や消毒薬低度耐性遺伝子 *qacA/B* が検出されなかった。⁴³⁾ 特に、臨床医である西嶋先生の経験から、トビヒには消毒薬が効くという考えに合致した。臨床医のネットワークは非常に強く、高松赤十字病院の皮膚科部長池田政身先生を介し、高松市周辺の皮膚科クリニックから、そして、北海道、青森、秋田、新潟、神奈川、多摩地区、九州地区、沖縄（石垣島）から検体の提供が広がった。このような全国規模の疫学研究によって、黄色ブドウ球菌による皮膚感染症の約 25% が MRSA に起因していること、2014 年頃から日本には少ないと考えられていた PVL 陽性 MRSA が急増し、その多くが米国で大流行している USA300 clone という遺伝子型であることを明らかにした。⁴⁴⁾ また、PVL 陽性 MRSA が分離される疾患は、せつ、よう、蜂窩織炎などの深在性皮膚疾患であったことから、PVL が皮膚感染症の重症化に寄与していることが強く示唆された。

一方で、病院内で分離される MRSA において、従来の HA-MRSA の割合が大きく減少し、CA-MRSA の割合が急増していることが分かってきた。⁴⁵⁻⁴⁷⁾ これに伴い、病院内における PVL 陽性 MRSA の分離頻度も増加していることが明らかとなった。^{47,48)} また、院内の PVL 陽性株は市中の菌株よりも多様性を示し、USA300 clone を中心に少なくとも 7 種の clones が流行していることが明らかとなった。⁴⁹⁻⁵¹⁾ それらのうち、全ゲノム解析から、USA300-LV/J clone と Ψ USA300 clone は、日本で独自に進化した PVL 陽性 MRSA であることが示唆された。^{49,51)} さらに、これまでに収集した PVL 陽性 MRSA の各種抗菌薬感受性を測定し、抗 MRSA 薬に加え、皮膚科領域で汎用される経口抗菌薬ミノサイクリンも有効である可能性を提示した。^{44,48)}

この間、2018 年には、西多摩 Infection Control Forum の関連病院で生じた院内感染のアウトブレイクが、PVL 陽性 MRSA に起因することを明らかとし、直ちに隔離等の感染対策が実施され、その後のアウトブレイクの阻止に貢献した。⁵²⁾ さらに、近隣大学の運動部員において重症皮膚軟部組織感染症が発生した際、起炎菌が PVL 陽性 MRSA である

ことを迅速に同定した。これにより、同運動部員が同居していた寮生の鼻腔内検査が実施され、PVL陽性 MRSA 保菌者の除菌及び寮内の消毒と手指衛生の徹底が速やかに行われ、その後の感染拡大の防止に貢献した。^{53,54)} 臨床と基礎との連携は、今後の薬学教育並びに医療研究に必要なことと考える。当初、PVL 陽性 MRSA 感染症患者のほとんどが米軍関係者又は渡航経験者であったが、最近では、海外渡航経験のない日本人から分離されるようになっていく。オリンピックを前に、PVL 陽性 MRSA には注視する必要がある。

7. ざ瘡治療と薬剤耐性アクネ菌

ブドウ球菌ではないが、皮膚常在菌であるグラム陽性のアクネ菌 (*Cutibacterium acnes*) について記述する。トビヒを研究中、日本の尋常性ざ瘡 (ニキビ) の治療ガイドラインが設定された。⁵⁵⁾ ざ瘡のうち、炎症性ざ瘡は、面皰 (ニキビ) 内でのアクネ菌の過剰増殖が一因となっている。そのため、アクネ菌の増殖抑制を目的として、クリンダマイシンなどの外用抗菌薬、及びマクロライド系のロキシスロマイシン、TC 系のドキシサイクリンやミノサイクリンなどの経口抗菌薬が使用されている。驚くべきことに、ざ瘡は非感染性疾患であるにもかかわらず、数ヵ月から数年にわたった長期の抗菌薬処方が行われている。そこで、日本の現状を調査するため、ざ瘡研究会の皮膚科医の協力により、病院と全国の皮膚科クリニックからざ瘡検体の提供を受け、日本のざ瘡由来アクネ菌の薬剤耐性を調査した。^{56,57)} その結果、2013–2015 年に病院の皮膚科外来患者から分離されたアクネ菌の 44.3% が、ざ瘡治療で汎用されるクリンダマイシンに耐性を示した。さらに、経口抗菌薬ロキシスロマイシンを服用している患者では、交差耐性を示すクリンダマイシンの耐性菌分離率が非常に高かった。⁵⁸⁾ 遺伝子解析から、アクネ菌の遺伝子型は患者毎に異なり、菌の伝播でなく、個々の患者のアクネ菌で耐性を獲得していた。⁵⁷⁾ これらの結果は、抗菌薬の不適切な使用が薬剤耐性アクネ菌の出現・拡大させていることを示している。薬剤耐性 (antimicrobial resistance; AMR) グローバル・アクション・プランと相まって、新ざ瘡治療ガイドラインでは薬剤耐性菌出現の回避が治療指針の 1 つとされ、長期の抗菌薬使用は避けることを推奨している。さらに、耐性遺伝子の解析から、アクネ菌の薬

剤耐性は薬剤標的部位の変異であったが、一部のクリンダマイシン耐性はクリンダマイシン・マクロライド系薬の標的部位をメチル化する酵素をコードする高度耐性遺伝子 *erm* の獲得であった。特に、筆者が初めて発見した *erm* (50) は、伝達性プラスミド pTZC1 上にコードされていた。⁵⁹⁾ pTZC1 は、クリンダマイシン・マクロライド系薬に高度耐性化する遺伝子に加え、TC 耐性遺伝子 *tetW* もコードしているため、本プラスミドの伝播・拡大に注視する必要がある。

8. 抗感染症薬の探索

国際交流として、中国の長春中医薬学大学を 4 回ほど訪問し、身体と処方薬の総合的な作用による未病を目的とした中医学を体験した。そこで、2015 年頃から、中医学や漢方による処方薬について、抗菌活性に加え、毒素産生やバイオフィルム形成などの病原因子に対する抑制効果を有する処方薬の探索を行った。経験的に感染症治療に用いられる処方薬の中から、抗感染症作用を有する薬剤を見い出した。^{60–64)} 特に、皮膚の湿疹や皮膚炎に使用される当帰飲子は、表皮ブドウ球菌と PVL 陽性 MRSA の共培養下、表皮ブドウ球菌の増殖を阻害することなく、PVL 陽性 MRSA の増殖と PVL 産生を特異的に抑制することを見い出した。⁶²⁾ PVL 産生の抑制は、PVL の遺伝子発現に関与するアクセサリー調節遺伝子の抑制であった。このように、常在菌に対する作用は弱く、病原細菌に特異的に抗感染症作用を有する薬剤は、薬剤耐性菌の出現を抑制し、感染症治療の補助薬として有用であると考えられる。経験則を実証することで、薬の育薬に貢献できればと考えている。

おわりに

AMR 対策は、感染症全般に係わり、重要である。本総説における、疫学解析や症例等に関するデータは引用文献を参考にして頂きたい。薬剤耐性は、抗菌薬の適正使用に深く係わっており、薬剤師及び薬剤師を育成する薬系大学が主体となって係わることができる研究と考える。それらの研究でネットワークが構築できれば、抗微生物薬の適正使用や安全管理に貢献できると考える。また、これまでの薬剤耐性の研究は、個々の臨床分離細菌について解析してきた。しかし、調査した院内感染や市中感染を振り返ると、病院あるいは地域の環境 (建築工事

や造成, 気候), 人 (入院患者) の移動, 新薬の導入や抗菌薬の使用などが変化すると, 感染症のアウトブレイクが発生している事例があった. 人工知能 (artificial intelligence; AI) の時代である. 研究視点を高くし, 病院全体の多様性の変化について, 病院に眠っている臨床データを精査し, アウトブレイクを誘発する院内環境因子を見出し, これらの因子の変動から感染症の流行を予測・防止するような研究が, 今後, 重要ではないかと考える. また, 薬局のデータを活用し, 上市されている感染症以外の薬剤の使用による感染症発症の低下などを発見できれば, 新たな感染症治療として育薬できるのではないだろうか. 臨床は, 研究課題の宝庫であり, 基礎薬学と臨床が連携することで, 薬学研究が発展することを期待する.

謝辞 本総説で紹介した研究は, 東京薬科大学病原微生物学教室の卒論生, 大学院生及び職員の協力によって行われたものであり, 心から謝意を表す. また, 研究に賛同頂いた医師や臨床検査技師の方々による臨床検体及び臨床分離細菌提供の厚意に感謝する.

利益相反 開示すべき利益相反はない.

REFERENCES

- 1) Lakhundi S., Zhang K., *Clin. Microbiol. Rev.*, **31**, e00020-18 (2018).
- 2) Berg P., Baltimore D., Brenner S., Roblin R. O. III, Singer M. F., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **72**, 1981–1984 (1975).
- 3) Kono M., Sasatsu M., Hamashima H., *Microbios Lett.*, **5**, 55–59 (1977).
- 4) Ehrlich S. D., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **74**, 1680–1682 (1977).
- 5) Noguchi N., Shishido K., Ando T., Kono M., *Gene*, **21**, 105–110 (1983).
- 6) Noguchi N., Aoki T., Sasatsu M., Kono M., Shishido K., Ando T., *FEMS Microbiol. Lett.*, **37**, 283–288 (1986).
- 7) Khan S. A., Novick R. P., *Plasmid*, **10**, 251–259 (1983).
- 8) Aoki T., Noguchi N., Sasatsu M., Kono M., *Gene*, **51**, 107–111 (1987).
- 9) Mayford M., Weisblum B., *EMBO J.*, **8**, 4307–4314 (1989).
- 10) Lovett P. S., *Gene*, **179**, 157–162 (1996).
- 11) Kono M., Aoki T., Sasatsu M., Noguchi N., O'hara K., *Agric. Biol. Chem.*, **49**, 1429–1433 (1985).
- 12) Noguchi N., Ohmiya K., Tanaka T., O'hara K., Kono M., *Agric. Biol. Chem.*, **53**, 2519–2520 (1989).
- 13) Noguchi N., Sasatsu M., Kono M., *FEMS Microbiol. Lett.*, **114**, 47–52 (1993).
- 14) Noguchi N., Emura A., Matsuyama H., O'Hara K., Sasatsu M., Kono M., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **39**, 2359–2363 (1995).
- 15) Noguchi N., Katayama J., O'Hara K., *FEMS Microbiol. Lett.*, **144**, 197–202 (1996).
- 16) Noguchi N., Emura A., Sasatsu M., Kono M., *Biol. Pharm. Bull.*, **17**, 352–355 (1994).
- 17) Yamaguchi A., Shiina Y., Fujihira E., Sawai T., Noguchi N., Sasatsu M., *FEBS Lett.*, **365**, 193–197 (1995).
- 18) Kono M., Noguchi N., Sasatsu M., *Agric. Biol. Chem.*, **47**, 2393–2394 (1983).
- 19) Kono M., Sasatsu M., Aoki T., Noguchi N., *Agric. Biol. Chem.*, **48**, 821–822 (1984).
- 20) Noguchi N., Katayama J., *Biol. Pharm. Bull.*, **21**, 191–193 (1998).
- 21) Lovett P. S., Ambulos N. P. Jr., Mulbry W., Noguchi N., Rogers E. J., *J. Bacteriol.*, **173**, 1810–1812 (1991).
- 22) Taguchi A., Hamada K., Kotake M., Shiozuka M., Nakaminami H., Pillaiyar T., Takayama K., Yakushiji F., Noguchi N., Usui T., Matsuda R., Hayashi Y., *ChemMedChem*, **9**, 2233–2237 (2014).
- 23) Kono M., Ohmiya K., Kanda T., Noguchi N., O'Hara K., *FEMS Microbiol. Lett.*, **40**, 223–228 (1987).
- 24) Ohmiya K., Tanaka T., Noguchi N., O'Hara K., Kono M., *Gene*, **78**, 377–378 (1989).
- 25) Sasatsu M., Shibata Y., Noguchi N., Kono M., *FEMS Microbiol. Lett.*, **72**, 109–113 (1992).
- 26) Noguchi N., Hase M., Kitta M., Sasatsu M., Deguchi K., Kono M., *FEMS Microbiol. Lett.*, **172**, 247–253 (1999).
- 27) Noguchi N., Tamura M., Narui K., Wakasugi K., Sasatsu M., *Biol. Pharm. Bull.*, **25**, 1129–1132 (2002).

- 28) Noguchi N., Okada H., Narui K., Sasatsu M., *Microb. Drug Resist.*, **10**, 197–203 (2004).
- 29) Noguchi N., Suwa J., Narui K., Sasatsu M., Ito T., Hiramatsu K., Song J. H., *J. Med. Microbiol.*, **54**, 557–565 (2005).
- 30) Narui K., Noguchi N., Sasatsu M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **29**, 279–286 (2003).
- 31) Narui K., Takano M., Noguchi N., Sasatsu M., *Biol. Pharm. Bull.*, **30**, 585–587 (2007).
- 32) Nakaminami H., Noguchi N., Sasatsu M., *Antimicrob. Agents Chemother.*, **54**, 4107–4111 (2010).
- 33) Paulsen L. T., Brown M. H., Littlejohn T. G., Mitchell B. A., Skurry R. A., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 3630–3635 (1996).
- 34) Miyajima E., Harada D., Nakaminami H., Kitamura Y., Tamura T., Kawakubo T., Noguchi N., *Microb. Drug Resist.*, **25**, 1032–1040 (2019).
- 35) Horikawa S., Tadasa N., Narui K., Noguchi N., Sasatsu M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **34**, 1017–1022 (2008).
- 36) Narui K., Noguchi N., Matsunaga N., Namiki Y., Yamanaka Y., Kumaki Y., Suwa J., Nasu Y., Koyama M., Okuyama K., Utsumi K., Takazawa K., Wakasugi K., Sasatsu M., *J. Hosp. Infect.*, **73**, 24–33 (2009).
- 37) Watanabe K., Nakaminami H., Azuma C., Tanaka I., Nakase K., Matsunaga N., Okuyama K., Yamada K., Utsumi K., Fujii T., Noguchi N., *Biol. Pharm. Bull.*, **39**, 1868–1875 (2016).
- 38) Miyamatsu H., Kanno Y., Sekine Y., Kobayashi H., Hasegawa T., Koyano M., Hashimoto M., Noguchi N., Sasatsu M., Abe M., Akashi T., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **33**, 30–35 (2007).
- 39) Watanabe K., Shioura M., Nakaminami H., Sasatsu M., Noguchi N., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **39**, 304–308 (2013).
- 40) Tanaka I., Watanabe K., Nakaminami H., Azuma C., Noguchi N., *Yakugaku Zasshi*, **134**, 1219–1225 (2014).
- 41) Noguchi N., Ohashi T., Shiratori T., Narui K., Hagiwara T., Ko M., Watanabe K., Miyahara T., Taira S., Moriyasu F., Sasatsu M., *J. Gastroenterol.*, **42**, 346–351 (2007).
- 42) Noguchi N., Fukuzawa M., Wajima T., Yokose K., Suzuki M., Nakaminami H., Kawai T., Moriyasu F., Sasatsu M., *J. Infect. Public Health*, **11**, 39–42 (2018).
- 43) Noguchi N., Nakaminami H., Nishijima S., Kurokawa I., So H., Sasatsu M., *J. Clin. Microbiol.*, **44**, 2119–2125 (2006).
- 44) Takadama S., Nakaminami H., Aoki S., Akashi M., Wajima T., Ikeda M., Mochida A., Shimoe F., Kimura K., Matsuzaki Y., Sawamura D., Inaba Y., Oishi T., Nemoto O., Baba N., Noguchi N., *J. Infect. Chemother.*, **23**, 800–803 (2017).
- 45) Ito A., Nakaminami H., Fujii T., Utsumi K., Noguchi N., *J. Med. Microbiol.*, **64**, 745–751 (2015).
- 46) Harada D., Nakaminami H., Miyajima E., Sugiyama T., Sasai N., Kitamura Y., Tamura T., Kawakubo T., Noguchi N., *J. Infect. Chemother.*, **24**, 563–569 (2018).
- 47) Nakaminami H., Takadama S., Ito A., Hasegawa M., Jono C., Noguchi M., Shoshi M., Wajima T., Fujii T., Maruyama H., Sakamoto H., Ito Y., Okamoto S., Masaki Y., Tsuchiya K., Nishinarita S., Noguchi N., *J. Med. Microbiol.*, **67**, 769–774 (2018).
- 48) Takadama S., Nakaminami H., Sato A., Shoshi M., Fujii T., Noguchi N., *Clin. Microbiol. Infect.*, **24**, 1211.e1–1211.e7 (2018).
- 49) Takadama S., Nakaminami H., Takii T., Noguchi N., *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **94**, 86–87 (2019).
- 50) Takadama S., Yamagishi Y., Nakaminami H., Morishima T., Deie M., Mikamo H., Noguchi N., *J. Infect. Chemother.*, **25**, 212–214 (2019).
- 51) Takadama S., Nakaminami H., Kaneko H., Noguchi N., *J. Antimicrob. Chemother.*, **75**, 3131–3134 (2020).
- 52) Kobayashi T., Nakaminami H., Ohtani H., Yamada K., Nasu Y., Takadama S., Noguchi N., Fujii T., Matsumoto T., *J. Infect. Chemother.*, **26**, 76–81 (2020).
- 53) Yokomori R., Tsurukiri J., Moriya M., Yamanaka H., Kobayashi T., Nakaminami H., Takadama S., Noguchi N., Matsumoto T., Arai T., *JMA J.*, **3**, 78–82 (2020).
- 54) Moriya M., Tsurukiri J., Nakaminami H., Yamanaka H., Kobayashi T., Tsubouchi N., Yokomori R., Takadama S., Noguchi N., Matsumoto T., Arai T., *J. Infect.*

- Chemother.*, **26**, 862–864 (2020).
- 55) Hayashi N., Akamatsu H., Iwatsuke K., Ohmori R., Uenaka C., Kurokawa I., Kono K., Kobayashi M., Tanioka M., Furukawa F., Komura M., Yamazaki O., Yamazaki T., Yamamoto Y., Miyaji Y., Kawashima M., *Jpn. J. Dermatol.*, **126**, 1261–1302 (2017).
- 56) Nakase K., Hayashi N., Akiyama Y., Aoki S., Noguchi N., *J. Dermatol.*, **44**, 1248–1254 (2017).
- 57) Nakase K., Nakaminami H., Takenaka Y., Hayashi N., Kawashima M., Noguchi N., *J. Med. Microbiol.*, **63**, 721–728 (2014).
- 58) Nakase K., Aoki S., Sei S., Fukumoto S., Horiuchi Y., Yasuda T., Tanioka M., Sugai J., Huh W.-K. W., Kakuta M., Nomoto M., Shimada T., Watanabe M., Kobayashi M., Murakami S., Takeo C., Tsubouchi R., Hayashi N., Noguchi N., *J. Dermatol.*, **47**, 863–869 (2020).
- 59) Aoki S., Nakase K., Nakaminami H., Wajima T., Hayashi N., Noguchi N., *Anitimicrob. Agents Chemoter.*, **64**, e01810-19 (2020).
- 60) Wajima T., Anzai Y., Yamada T., Ikoshi H., Noguchi N., *PLoS One*, **11**, e0167335 (2016).
- 61) Yamada T., Wajima T., Nakaminami H., Kobayashi K., Ikoshi H., Noguchi N., *BMC Complement. Altern. Med.*, **16**, 463 (2016).
- 62) Maezawa Y., Nakaminami H., Takadama S., Hayashi M., Wajima T., Nakase K., Yamada T., Ikoshi H., Noguchi N., *PLoS One*, **14**, e0214470 (2019).
- 63) Nakase K., Tashiro A., Yamada T., Ikoshi H., Noguchi N., *J. Dermatol.*, **46**, 308–313 (2019).
- 64) Wajima T., Kinugawa R., Yamada T., Ikoshi H., Noguchi N., *Pharmacology*, **103**, 221–227 (2019).