

Gサイエンス学術会議 2013 共同声明

病原微生物の薬剤耐性問題：人類への脅威（仮訳）

1940年代に導入され 1950年代には汎用に至った最初の抗生物質であるペニシリン以来、感染による罹患率や死亡率の低下をもたらすための感染症治療薬は、(飲料水への塩素添加や公衆衛生の普及に加えて)近代医学史上最も効果的な治療手段であることは議論の余地がない。細菌感染症、結核、マラリア、もしくは HIV (ヒト免疫不全ウイルス) のいずれの感染症においても、抗微生物薬は、長年の精緻な科学的、医学的研究が生んだ成果であり、可能な限り健全な形で将来世代に引き継いでいきたいと誰しもが願うものである。

しかし、病原微生物の薬剤耐性問題が持ち上がり、それが地球規模で拡大していることにより、こうした願いが脅かされている現実がある。薬剤耐性の出現は、薬剤や病原微生物の種類を問わず、ほぼ一様に起こっている。耐性菌の出現はゆっくり始まるが、時間の経過と共に S 字曲線を描くように急速に増加する。薬剤耐性の出現が探知されるまでの期間は 10 年もしくはそれ以上続くことがあるため、新薬が広汎に出回った後にも、一見安全が確保されているような誤った感覚を与えがちである。(一方で)ここ数十年にわたり新規化合物、特に抗生物質の発見の速度はかなり鈍化している。(新薬の)発見から発売までは一般的には 10 年～15 年かかる。薬剤耐性が人類の健康に与える脅威に対抗するためには、既存薬剤の有効性を持続させるばかりでなく、新規感染症治療薬の発見・開発を推進する必要があるのが現状である。

近年では全ての既知の薬剤療法、特に細菌の薬剤耐性頻度が増加しており、問題は深刻化している。2 件の事例を以下に紹介する。第一に、治療不能な結核を引き起こしかねない結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) の多剤耐性 (MDR) が、着実に全世界に広がって

いる。世界保健機関（WHO）の最近の報告書によると、2011年には推定440,000例の多剤耐性結核が報告された。さらに、84か国から治療不能な結核が報告されている。第二に腸内細菌（正確には腸内細菌科に属する細菌）による院内感染である。カルバペネム耐性腸内細菌（CRE: Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae）による感染症が増加し、最近では「最後の切り札」的抗菌薬に対しても耐性を獲得するに至った。これらの細菌は多くの国々で死亡率を押し上げる要因となっている（CDC（アメリカ疾病管理予防センター）、2013年3月6日）。世界保健機関（WHO）の報告書には、「多くの一般的な感染症に対する治療法がなくなり、世界は（感染症が）またしても猛威を振るうポスト抗生物質時代に向かっている」¹という記述がある。抗生物質耐性を「テロに準じる大きなリスク」と述べた英国行政官庁の首席医務官も同様の懸念を表明している²。

薬剤耐性微生物の取扱いは、しばしば非常に困難である。個人に大きな健康リスクを課すのみならず、社会への負担も大きい。薬剤耐性微生物には感染性があり、他者に伝播する性質があるため、病院内という環境で当初対処されていた問題が、一般社会における問題へと拡大しつつある。最近では、世界経済フォーラム（World Economic Forum）が2013年のグローバルリスク報告書に抗生物質耐性問題を盛り込んだ³。

我々がこの度の共同声明を取りまとめた目的は以下の三点である。第一に、拡大しつつあるこの問題に対し、世界の関心をより多く集めたい。第二に、G20諸国においては、薬剤耐性微生物の出現や蔓延と戦うことを、健康関連の重要政治課題としてより高い優先度をもって対応して欲しい。感染症治療薬への耐性問題を、改定版のミレニアム開発目標に盛り込むべきであると強調したい。第三に、製薬会社が感染症治療薬全般、特に抗生物質の新規開発への投資を諮れるよう、国際社会がその方法や手段を見出して欲しい。

基礎生物学や微生物の進化から考えても、薬剤耐性の出現は避けがたい。どのような感染症であっても、自然発生的な突然変異や遺伝子交換の結果、投与された抗微生物薬に対して耐性を持つ微生物が存在しうる。しかし、そうした耐性微生物の頻度は極めて低い。問題は、投与された抗生物質感受性株の微生物が淘汰され、抵抗性の変異体が選択的に増殖する場合に生じる。抗生物質による選択圧は、抗微生物薬の過剰投与、誤用、もしくは投与不足により増幅される。これが、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA: Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*）や今日のバンコマイシン耐性腸球菌（VRE: Vancomycin-Resistant Enterococci）が出現した原因である。薬剤耐性が生じるもう一つのメカニズムは、プラスミド、すなわち可動性遺伝因子を介して獲得されるものである。こうして得られた耐性は、一つの微生物から他へと水平伝播されるが、動物病原体から人の病原体へと伝播されることもある。この現象は、大腸菌（*Escherichia coli*）、肺炎桿菌（*Klebsiella*）、アシネトバクター（*Acinetobacter*）、緑膿菌（*Pseudomonas*）、エンテロバクター（*Enterobacter*）、及び腸球菌（*Enterococcus*）のような腸内細菌ではしばしば起こる。様々な抗感染症薬への耐性獲得は、細菌ばかりでなく、ウイルス、真菌、寄生虫でも生じることである。

薬剤耐性微生物の出現と伝播には様々な因子が関与している。例を挙げると、1) 抗生物質の不適切で自己判断による使用；2) 処方された用法からの逸脱；3) 家畜用の成長促進剤として抗生物質その他の感染症治療薬を広範に人以外に使用すること、などを挙げることができる。病院における抗生物質のサイクリング療法と感染管理に関する方針の欠如によっても問題が生じる。問題を増悪させる他の要因としては、免疫抑制状態にある患者（癌の化学療法や放射線療法中の患者、臓器移植者、自己免疫疾患で免疫抑制剤を投与中の患者、及び HIV 感染者/エイズ患者など）に対する抗生物質使用の増加も含まれる。医師が（抗生物質）処方の経験に乏しい場合や、抗生物質のサイクリング療法を導くための抗生

物質感受性の変化に関する情報の不足によって問題は更に複雑化する。国や地域によっては品質の悪い薬剤が用いられ、その調剤薬に含まれる抗生物質が治療量以下であるため、薬剤耐性が出現してしまう場合もある。最近では、畜産業で用いられる抗生物質の量が人への使用を凌駕している。動物の感染症の治療に用いる他、生産性を高めるために、家畜や家禽、及び養殖魚の成長促進を目的として予防的に大量の薬剤が使用されている。その結果、こうした動物の肉を食べることを介して人が治療量以下の抗生物質を慢性的に摂取することとなっている。それに加え、動物でも薬剤耐性微生物が出現してきた。ある研究では、七面鳥（挽肉）に含まれる細菌の50%以上が3種類以上の抗生物質に耐性を示し、25%は5種類の抗生物質に耐性を示した⁴。耐性を獲得した動物由来の細菌が人の疾病を惹起したり、人に感染する細菌にその遺伝物質を受け渡すことが知られている。

国によっては、感染症治療薬に対する耐性の出現と拡散の状況を追跡するサーベイランスシステムが採用されている。こうしたサーベイランスによって、国の政策や診療にも変化が生じている。一方で、国によっても、同じ国の中でも状況は大きく異なっている。国レベルで解析が行われることが、グローバルなレベルの包括的かつオープンな薬剤耐性データベース構築に向けた最初の一步となる。この目的の実現には、適切な専門技術や情報、そして資源を共有することが必要となる。薬剤耐性問題による健康被害を軽減し、グローバルヘルス（世界の健康問題）の改善並びに経済の健全化を促進することを目指し、我々科学アカデミーは以下に記載のアクションを提案する。

1. 統一的でグローバルなサーベイランスシステムの促進

耐性微生物の蔓延を防止するため、健康に関連する省庁や臨床、疫学、微生物学、畜産学、分子生物学、情報科学、及び社会科学の専門家同士の協力を促進するよう、確固たるリーダーシップを発揮し、資源の追加導入を行い、そして強い使命感を持つことが、国内、国

外を問わず求められる。このゴールの達成には、全世界におけるサーベイランスシステム、及び関連する研究機関の対応能力の強化が必要になる。具体的には以下が必要である：

- 人の感染症や人獣共通感染症における抗生物質や感染症治療薬の感受性パターンの定期的なモニタリング
- 抗微生物薬の使用や、水系及び野生動物における抗生物質の環境負荷の調査を通して情報を得ること
- 抗微生物薬耐性の分子レベルにおけるリアルタイムな追跡調査、及びオープンアクセス可能でグローバルなデータベースの創設
- 薬剤品質のモニタリングと品質不良な感染症治療薬の検出

2. 感染症治療薬の合理的かつ責任ある使用法に関する情報や教育プログラムの促進

こうしたプログラムは、医師、患者、及び社会一般の人々、特に畜産業や抗生物質の産業利用に関与する人をその対象とすべきである。

3. メンバー国における「(共通) 薬剤政策」の確立

重要な感染症治療薬の販売に関する規制や処方標準的ガイドライン、畜産業における利用制限、良質で適切な感染症治療の確保などを包含した「(共通) 薬剤政策」の確立が必要である。

4. 予防及び管理政策の促進

既存のワクチンをこれまで以上に体系的に利用することや、病院内で起こる細菌感染症など問題の多い感染症に対する新規ワクチンの開発、感染症の予防や管理に関連する普遍的

な衛生的、公衆衛生的対策の推進などによって、この目標が達成される。

5. 製薬会社と、公的助成を得ている研究者とが協力の上、新規の抗微生物薬を開発することの奨励

ゲノミクス、プロテオミクス、バイオインフォマティクスを用いた新しい科学的アプローチにより、新しい標的を同定し、特に薬剤耐性微生物に対する新規治療標的分子の開発速度が押し上げられる。製薬業界が新規抗生物質を迅速に開発できるよう、財政面及び規制面での対応策を盛り込んだ政策を確立する必要がある。これまで見過ごされてきた熱帯病に対する効果的な薬剤の開発は特に急がれるところである。抗微生物薬耐性の脅威と戦うためには、新規の診断法や薬剤耐性に関するバイオマーカーの開発も重要となる。

6. 新興薬剤耐性微生物克服の戦いにおける開発途上国との協力体制整備に向けた開発途上国の研究開発力の強化

薬剤耐性微生物の問題は開発途上国に急激な悪影響をもたらしているため、開発途上国こそ、開発国以上に上記全ての項目について自らイニシアティブを発揮する必要がある。掲げた目的の達成には、科学者と産業界の間の協力のみならず、南北における協力体制を積極的にサポートするべきである。

¹ www.who.int/pmnch/media/membernews/2011/20110407_who_whd/en/

² <http://www.bbc.co.uk/news/health-21737844>

³ www.weforum.org

⁴ <http://www.foodsafetynews.com/tag/narms/#.UVligxz-FSM>