

Osaka medical practitioners magazine

大阪保険医雑誌

2018 **7** No.622

特集

ヒトと病原体の進化競争



テキスト

心と体のレジリエンスを高める漢方医学

特集

ヒトと病原体の進化競争

- ◇ ピープル 1
料理がつなぐ人の輪

料理人 古庄 浩

- ◇ なにわ医見 2
人類の新たな課題解決に向けて(景)

●論考

- ヒトと病原体の競争進化 ④

長崎大学熱帯医学研究所国際保健学分野 教授 山本 太郎

世界的な薬剤耐性菌に対して日本の医師が出来ること

- 国立国際医療研究センター AMR臨床リファレンスセンター ⑨
主任研究員 松永 展明

国立国際医療研究センター AMR臨床リファレンスセンター
情報・教育支援室長 具 芳明

- プラスミドが運ぶ病原性の進化 ⑩

作家 夏 緑

- 食用動物および環境由来薬剤耐性菌の現状と対策 ⑪

酪農学園大学 動物薬教育研究センター 教授 田村 豊

- 家畜への抗菌剤使用の問題点 ⑫

岐阜大学大学院連合獣医学研究科 教授 浅井 鉄夫

- 殺虫剤抵抗性のメカニズムとマネジメント ⑬

宇都宮大学農学部 教授 園田 昌司

- 「生きている病原体」をとらえる難しさ ⑭

京都大学人文科学研究所 助教 田中祐理子

●会員投稿

- 医学部受験の難化に想う ⑮

浪速区 守田 由雄

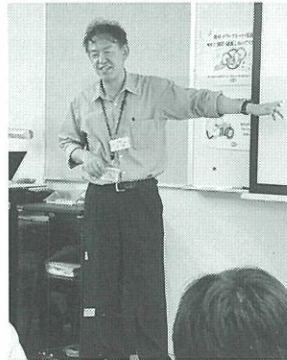
表紙のことば

三重県熊野市、北山川の大蛇行で島ようになった木津呂集落です。大阪からはアクセスしにくい場所です。今回、上空から捉えてみました。(堺市・小田真)



撮影日：2018年4月30日
場所：北山川木津呂集落
カメラ：DJI-F6310
レンズ：9mm (35mm焦点距離：24)
条件：1/200秒、f6.3、ISO100
一部改変

ヒトと病原体の競争進化



Taro Yamamoto

山本 太郎

長崎大学熱帯医学研究所国際保健学分野 教授

1990年、長崎大学医学部卒。東京大学医学研究科博士過程終了。ジンバブエ JICA 感染症対策チーフアドバイザー、京都大学医学研究科助教授、コーネル大学感染症内科客員助教授、外務省国際協力局課長補佐等を経て、2007年から現職。大連医科大学、福建医科大学客員教授。アフリカ、ハイチ、アメリカに長期赴任経験あり。長崎大学医学部灌漑部監督兼部長
著書：『抗生物質と人間—マイクロバイオームの危機』（岩波新書）、『人はなぜ太りやすいのか—肥満の進化生物学』（みすず書房）、『感染症と文明』（岩波新書）、『新型インフルエンザ』（岩波新書）、『ハイチ いのちの闘い』（昭和堂）、『エイズの起源』（みすず書房）など。
趣味：山歩き、絵画

二人の患者

イギリスの警察官だったアルバート・アレクサンダーが庭仕事の最中にバラの棘で顔を引っ掻いたのは、1941年初頭のことだった。それが元となって敗血症を発症した。原因は黄色ブドウ球菌だった可能性が高い。あるいは連鎖球菌との混合感染だったかもしれない。アレクサンダーは視力を失い、次いでその命を失った。1941年3月14日のことだった。

アレクサンダーは幸運に見えたが、最終的には不幸な転機をたどった。幸運は、彼の治療にペニシリンが試験的に使用されたことであつた。効果は劇的であつた。しかし最後に不運が襲った。彼が完全に回復する前に、ペニシリンが底をついた。治療は中断された。それが致命傷になった。あと少しのペニシリンがあれば、彼の命は救われたに違いない。

* * *

33歳の看護師アン・ミラーは、1ヶ月間にわたる激しい発熱に苦しんでいた。体温は摂氏41度を超え、幻覚が現れた。産褥熱で、彼女は死の淵を彷徨っていた。若い主治医は、その症状に対して、未承認の新薬（ペニシリン）投与を進言した。

新薬の最初のバイアルはニュージャージー州にあるメルク社からニューヘブーンにあるイェール大学へ送られてきた。5000単位のペニシリンの静脈内投与が、4時間ごとに行われることになった。1942年3月12日土曜日のことだった。

効果は劇的であつた。

月曜日の朝には、ミラーの体温は平熱に下がり、彼女は旺盛な食欲を示すにまで回復した。効果があまりに顕著で、ペニシリンはあまりに稀少であつたため、ミラーの尿は集められ、ニュージャージーにある製薬会社メルクへ送り返された。アン・ミラーは、その後、55年を超える歳月を生き抜き、世界が21世紀を迎える直前の1999年に90歳で亡くなった。その間、看護師としての仕事を全うした。

ほぼ同時代に生まれた二人の運命を分けたのは、わずかに数ミリグラムの抗生物質だった。ペニシリンの供給が限られていた当時、その配給者は「神」であつたともいう。

ペニシリンの発見

ペニシリンの歴史は、1929年にアレクサンダー・フレミングが、培養実験中に生じた青カビがブドウ球菌の発育を阻止することを発見したこ

THE BRITISH JOURNAL OF EXPERIMENTAL PATHOLOGY

VOL. X JUNE, 1929 No. 3

ON THE ANTIBACTERIAL ACTION OF CULTURES OF A
PENICILLIUM, WITH SPECIAL REFERENCE TO THEIR
USE IN THE ISOLATION OF *B. INFLUENZÆ*.

ALEXANDER FLEMING, F.R.C.S.

From the Laboratories of the Isolation Department, St. Mary's Hospital, London.

Received for publication May 10th, 1929.

フレミングによってペニシリンの発見が発表された

とに始まる。

フレミングはこの発見の重要性を認識し、結果を1929年6月の『英国実験病理学誌』に発表した（図）。ペニシリンの発見はその後の医学のあり方を変える大発見となった。

劇的な効果

ペニシリンは医学黄金時代の到来を告げた。新聞は「医学新時代の幕開け。アメリカとイギリスの病院を席卷している病原菌の征服と一掃」という見出しを掲げた。

1943年の最初の5ヶ月で4億単位のペニシリンが生産された。その年の残りの7ヶ月で生産されたペニシリン量は、200億単位を超えた。第二次世界大戦が終わりを告げた1945年8月までには、毎月、6500億単位のペニシリンが生産され、配布されるようになった。

第一次世界大戦当時、腸チフスと赤痢は戦闘そのものより多くの死者を出した。第二次世界大戦下のアメリカは、ペニシリンによって初めて、感染症で亡くなる兵士の数が銃弾で亡くなる兵士の数を下回った国となった。

ペニシリンの実用化以降、さまざまな細菌の生育阻止作用を持つ抗菌物質の開発が加速した。1944年には、結核の特効薬となるストレプトマイシンが開発され、1948年にはテトラサイクリンが、1949年にはクロラムフェニコールとネオマイシンが、1952年にはエリスロマイシンが開発された。以降、開発の流れは現在に至るまで続く。

人々を恐怖のどん底に陥れたペストや発疹チフ

ス、腸チフス、梅毒といった感染症の多くが治療可能となった。数世紀に渡って出産後の第一の死因であった産褥熱は激減した。

抗生物質が効く仕組み

抗生物質とは、特に微生物によって作られる、他の細胞の発育または機能を阻止する物質の総称である（生物学辞典第四版《岩波書店》）。

作用機序は大きく以下の四つに分けられる

第一は、細菌の細胞壁合成を阻害するもの。これはヒト細胞が細胞壁を持たないことによって、選択毒性を発揮する。世界で最初に実用化されたペニシリンやセフェム系と呼ばれる抗生物質はこの機序を利用する。一方でこの機序を利用する抗生物質は細胞壁を持たない細菌には効かない。例えば、時に肺炎を引き起こすマイコプラズマと呼ばれる一群の細菌は細胞壁を持たない。

第二は、細胞膜機能を阻害するもの。細胞膜は細菌の生命維持に必要な物質の透過性を制御しているが、その透過性を選択的に変えることによって細菌を殺す。選択毒性は、細胞膜のリポ多糖の有無で発揮される。抗生物質の例として、コリスチンやポリミキシンBがある。特にコリスチンはグラム陰性菌に対する重要な抗生物質の一つで、多剤耐性緑膿菌に対する最終手段ともなっているが、今日、コリスチンに対する耐性出現が、世界的な公衆衛生上の課題となっている。

第三には、細菌の核酸合成を阻害することによって効果を発揮する抗生物質である。核酸とはDNAやRNAのことであり、その合成を阻害する。結果として細菌のタンパク質合成が停止する。細菌とヒト細胞の増殖速度の違いを利用して選択毒性を発揮する。ニューキノロン系抗生物質がこれに相当する。

そして最後が、リボゾームに作用し、同じく、タンパク質合成を阻害する抗生物質である。ヒトと細菌のリボゾームの種類が違ふことで選択毒性を発揮する。ストレプトマイシンやクロラムフェニコールが、この機序を利用する抗生物質ということになる。抗生物質開発の初期段階で発見されたものも多い。

そんな抗生物質だが、基本的には、ウイルスには効かない。理由は、ウイルスが生物と無生物のあいだを彷徨う存在であり、単純化して言えば、抗生物質の標的となる細胞壁や細胞膜を欠くからである。2016年10月に行われた、13万人以上を対象とした意識調査では、40パーセント以上の人が、インフルエンザなどのウイルス性の風邪（急性上気道炎）に抗生物質が効かないことを知らないと回答した。効くと考えているために、抗生物質を求めてしまう。医療者側も、抗生物質投与の害はほとんどないと考える。そのため、急性上気道炎に抗生物質を投与する。その結果、急性上気道炎で外来を受診した患者の約6割に抗生物質が投与されるという事態が起こる。投与される抗生物質の多くは広域抗生物質となっている。

耐性菌の登場

「進化の安定な戦略」で20世紀生物学に大きな影響を与えたイギリスの生物学者ジョン・メイナード＝スミスは、抗生物質の過剰使用による耐性菌の出現に、以下のような警笛を鳴らしている。

「私が生きている間だけでも、抗生物質の登場によって、細菌が大きな変化を遂げた。50年前には、有効だったペニシリンなどの抗生物質が、それに対する耐性菌の出現によって、効かなくなってしまった。…中略…。これまでの抗生物質の使い方は、犯罪的でさえあった。イギリスでは現在も、家畜の飼料に大量の抗生物質を使っている。これは短期的には家畜生産の生産性を高める。しかし細菌の自然淘汰を促す行為でもある。こういったことはすべきではない。

彼の言いたかったことは、進化生物者の立場から見れば、現状は、細菌が薬剤耐性を獲得するための環境作りをしているようなものだということに他ならない。

ちなみに、「進化の安定な戦略」とは、どのような生存戦略が生き残りやすいか、生物はもっとも生き残りやすい戦略に安定的に収斂するというものである。一般論で言えば、敵対より友好が効

果的である場合が多い。そうした意味で言えば、細菌にとって敵対的に働く抗生物質の過剰使用は、細菌が私たち人類にとって敵対的になる上で最悪の選択ということになる。なのに、私たちはその過剰使用を未だ止められないでいる。

ここで、興味深いエピソードをひとつ紹介したい。私たちの研究室で行った実験の結果である。私たちの研究室では、パラフィンに埋包された、戦前、戦中の結核患者の病変から結核菌の遺伝子を抽出し、その解析を行っている。結果、のちに問題となる抗生物質耐性遺伝子が抗生物質の登場以前の時点で存在していたということがわかった。抗生物質が、微生物の産物としての自然からの贈り物だとして、自然は、すでにその時点で抗生物質に対する耐性遺伝子も用意していたのである。抗生物質の使用が、耐性菌を作り出したのではなく、その使用は、耐性菌の表舞台への登場を促したといえるかもしれない。

メイナード＝スミスは、インタビューの中で以下のように言う。

「イギリスでは、普通のかぜに対しても、医師たちが抗生物質を処方する。普通の風邪はウイルスによって起こる。抗生物質は何の役にも立たないにも拘わらず、である。医師はこのことを知っている。しかし、患者が欲しがらるからという理由で、抗生物質を処方している。これも間違った行為だ」

間違った行為は、耐性菌というかたちで私たちの前に現れる。メチシリン耐性黄色ブドウ球菌やバンコマイシン耐性腸球菌であり、多剤耐性緑膿菌である。目に見えない細菌世界での進化競争は、人類が魔法の弾丸を手に入れた時からすでに始まっていた。

にもかかわらず、その本当の意味を知らなかったのは私たち人間だけだったのかもしれない。

急増する肥満は現代の疫病か

肥満は、脂肪の過剰を意味し、それは体重を身長²の二乗で割って計算されるボディマス指数

(BMI)で代理される。これまで調査されたすべての人種、民族において、ボディマス指数は脂肪量との間に強い相関が認められる。それが25から30になれば過剰体重であり、30以上は肥満とされる。その平均値が1980年以降、米国で急増した。肥満者割合は2010年時点で3割を超えた。アメリカだけではない。事態は世界各地で進んでいる。

ニューギニアの東2000キロメートルの南太平洋西部に浮かぶナウル共和国は、成人の70パーセントが肥満であり、23パーセントが過剰体重。わずかに7パーセントの人口が正常体重だという。世界一の肥満国家であるナウル共和国を小差で他の南太平洋の島国、そして中東、南米の国が追う。そうした変化が高々、半世紀のうちに起きた。驚くべきはその数だけではない。真に驚くべきはその増加速度にある。

世界全体で言えば、現在、約15億人が過剰体重であり、2億人の男性と3億人の女性が肥満と推定されている。が、1970年以前に、肥満した人はほとんど見られなかった。それが1980年には、肥満に過剰体重者を加えた人数は約8億となり、現在では20億人を超える。過去40年間にわたって、毎日、8万人を上回るスピードで増えた。

増加のスピードは、肥満がヒトという集団レベルでの遺伝的変異が原因で起きたことを否定する。ヒトが突然、遺伝的に太りやすくなったわけではない。突然変異がそれほど早くヒト集団全体に広がることはない。

またそれは、単に摂取カロリーの過剰だけでは説明できない。とすれば、ここ数十年の間に起きた、何らかの環境変化が、世界的な体重増加として現れたと考えるのが妥当であろう。問題は、私たちをとりまくその環境変化が何であったかということになる。問題はいつも私たちの周りにある。

アレルギーや糖尿病の増加も著しい。2030年にはこの数は倍増し、世界全体で4億人余が糖尿病と診断される。成人の10人に一人が糖尿病と診断される時代がすぐそこまで来ている。糖尿病のなかには、より劇症のものもある。I型糖尿病である。世界全体で、毎年約7万人が新規にI型

糖尿病を発症している。I型糖尿病の患者総数は54万人にも及ぶ。過去36年間に、I型糖尿病患者の割合は毎年3パーセントずつ増加していることが明らかになった。単純にいえば、患者発症数は20年毎に倍増してきた計算になる。フィンランドでは、I型糖尿病の新規発生率は1950年以降、5.5倍にも増加している。1800年代にボストンにあるマサチューセッツ総合病院を受診した50万人以上の患者データが残されている。データによれば、そのうち、I型糖尿病と診断された患者の数は、50万人にわずか20数件であった。それが今では、10万人あたりの患者数が30人を超える。診断の平均年齢は、かつては9歳だった。しかし現在は6歳に低下し、3歳で糖尿病と診断される子どももいる。I型もII型も含めて糖尿病は、過去数十年で急増した。

現代の疫病

こうした、肥満、アレルギー、糖尿病といった疾病の増加の理由は、病気そのものが変化したわけでも、社会的認知度が向上したわけでも、突然変異が広がったわけでもない。とすれば、私たちのなかの何かが変わった可能性が高い。環境要因と環境要因が引き起こす私たち身体内の変化が原因として疑われても不思議はない。というより、むしろそうした変化が、私たちの身体内を含む周囲で起こった、あるいは今起こりつつあると考えるほうが妥当であろう。

肥満、喘息、食物アレルギー、花粉症、アトピー性皮膚炎、糖尿病。それに加えて、自閉症やクローン病、潰瘍性大腸炎などを挙げる研究者もいる。共通項は、過去半世紀に急増した病気ということになる。こうした疾病の背後にあると、多くの研究者が考えはじめているものがある。抗生物質が引き起こす私たちの体内に共生する細菌叢の攪乱である。

約70年前から始まった抗生物質使用の意味が再度問われようとしている。

ここで強調しておきたい。抗生物質の使用は、人類にとって大きな福音であった。問題はその過剰使用である。

生物としてのヒトは今、抗生物質の過剰使用という変化に戸惑いながら、新たな適応の道を模索している。としても、ヒトがその状況に適応するには、時間はあまりに短い。過去の進化とのミスマッチを生む。それが現代の疫病の奥に隠された事実なのかもしれない。

株式会社

サンワメディカル・ケア

GOOD HEALTH / GOOD LIFE
SANWA
MEDICAL CO., LTD.

確かな技術と柔軟な思考力を持つプロフェッショナル集団
医療並びに介護事業をトータルサポート

1 医療開業支援 (医院並びにクリニック)

介護事業開業支援 (サービス付き介護住宅、看護多機能施設、特別養護老人ホーム、老健施設)

2 医療施設並びに介護事業継承支援**3 薬局営業委託業務並びに開業支援****4 高度医療販売業務****5 中古医療機器買取並びに販売****6 医療業務並びに介護事業経営サポート支援**

本 社

〒583-0011 大阪府藤井寺沢田2丁目13-26

大阪事業所

〒542-0012

大阪府大阪市中央区谷町9丁目2-14 中田東海ビル6階

TEL 06-6796-7902 FAX 06-6796-7903

Email : matuura0527@orange.ocn.ne.jp