

薬剤耐性（AMR）を 「日常診療の問題」として考える

国立健康危機管理研究機構

国立感染症研究所

薬剤耐性研究センター

第1室 室長 鈴木里和

今日のお話

自己紹介：

1997年卒- 内科・感染症科 ただし外来診療は当直の救急と退院フォローアップのみ
2005年10月～国立感染症研究所職員 臨床から離れる
薬剤耐性菌の分子疫学研究・病院における薬剤耐性菌の感染対策の研究に従事

抗微生物薬適正使用の手引き

NEW! **第4版** 医科・外来編

抗微生物薬適正使用の手引き

NEW! **第4版** 医科・入院編

抗微生物薬適正使用の手引き

NEW! **第4版** 薬剤耐性菌感染症の
抗菌薬適正使用編

抗微生物薬適正使用の手引き

NEW! **第4版** 歯科編

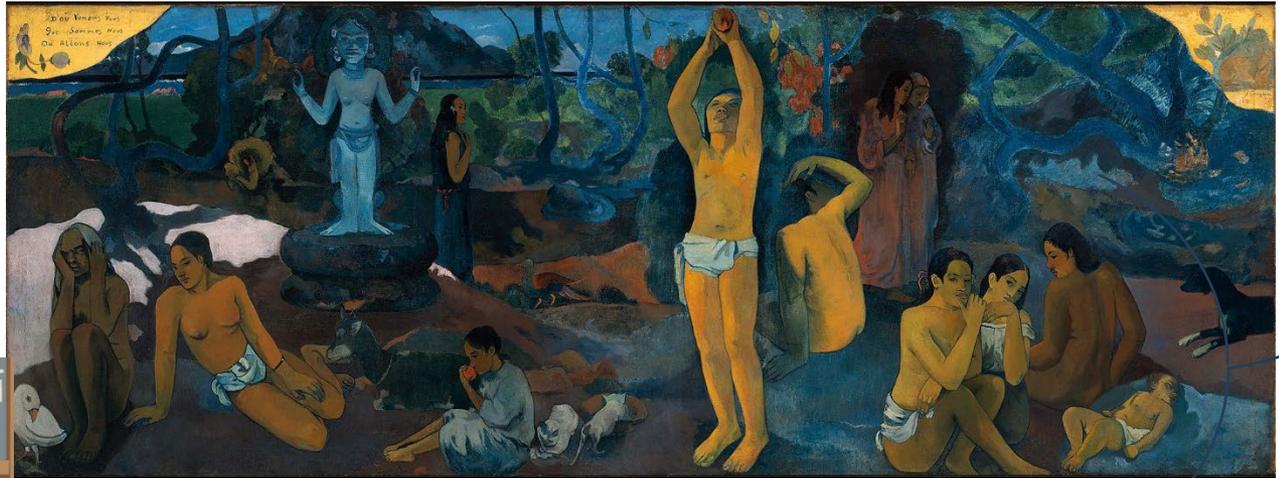
抗微生物薬適正使用の手引き

NEW! **第4版** 歯科編 要約版



臨床現場の先生方に
抗菌薬の使い方の講義なんてとてもとてもできません・・・

薬剤耐性菌はどこから来たのか、
何者か、どこへ行くのか



こういうことなのかな……

マクロライド耐性百日咳菌

MRBP (macrolide-resistant Bordetella pertussis)

これに対し、マクロライド感受性百日咳菌をMSBPと呼ぶ (MSBP, macrolide-susceptible *B. pertussis*)

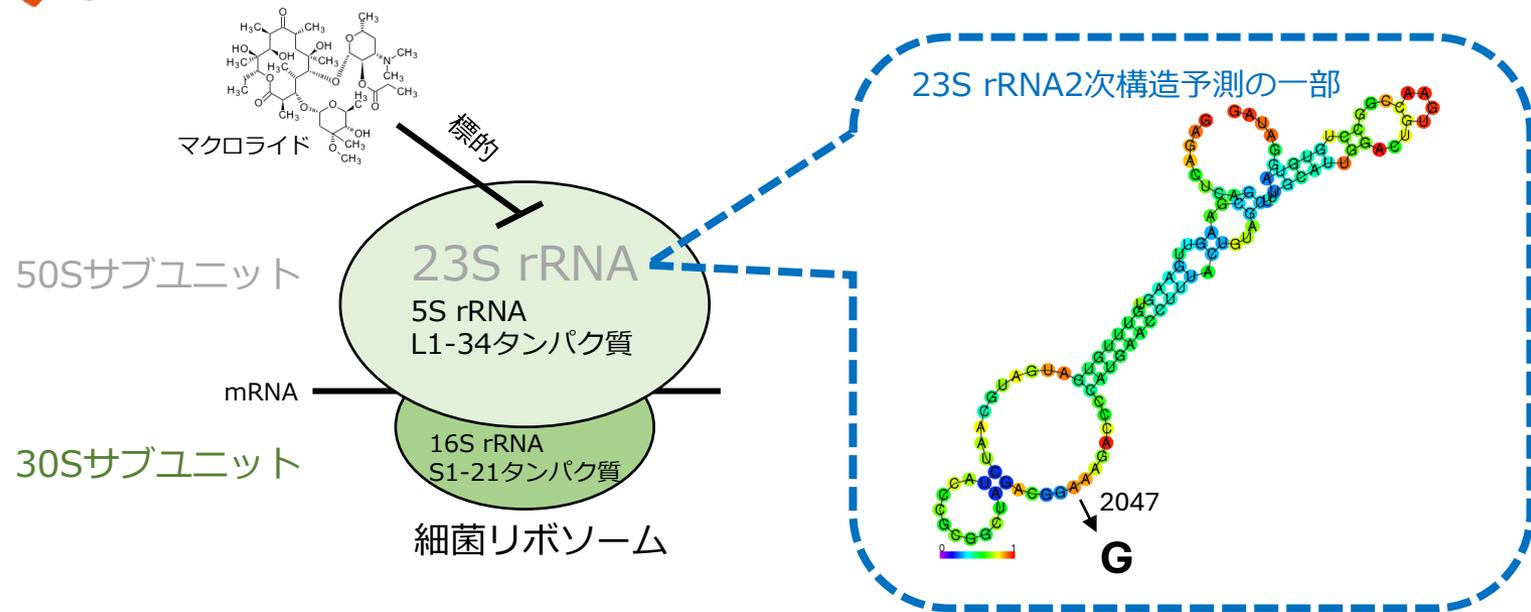
- 百日咳の第一選択薬であるマクロライド系抗菌薬に対して耐性を示す百日咳菌
- 1994年に米国アリゾナ州でマクロライド耐性百日咳菌(MRBP)が世界で初めて臨床分離された(US CDC- MMWR-1994)
その後、世界的に散発的な検出報告はあったが大規模流行は発生していなかった
- 中国では2012年にMRBPが出現し、国内で急速に拡散していった(Wang Z-AAC-2013)
- 日本でも2018年に大阪府と東京都で1株ずつ分離されたが、その後5年間は検出報告がなかった

	BP616	BP625
分離地域	大阪府	東京都
患者	男児 2か月齢	男児 1か月齢
エリスロマイシンの 最小発育阻止濃度	>256 µg/mL	>256 µg/mL
遺伝子型	<i>ptxP1</i> -MT195	<i>ptxP1</i> -MT195

MRBPのマクロライド耐性機構

- 23S rRNA遺伝子のA2047G点変異によりマクロライドに対して耐性化する

限定!



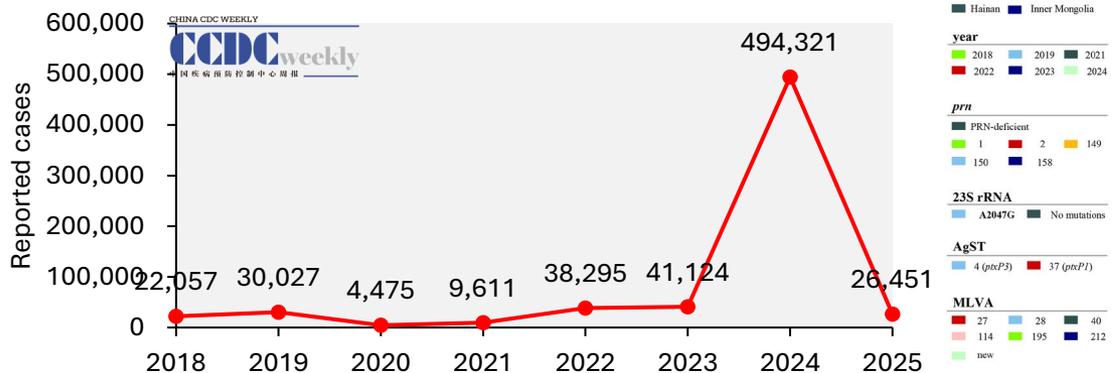
- 百日咳菌ゲノムには23S rRNA遺伝子が3コピー存在し、このうち1コピーでも変異が生じるとマクロライドに対して高度耐性を示すとされる

中国での百日咳菌・MRBP流行状況

- 中国では2024年に百日咳大流行が発生し、前年比12倍の494,321件(死亡31件含む)の届出があった
- 中国全土でMRBPが高頻度に検出、2024年1-9月は分離株の99.7%がMRBPであった (Cai J-2025-Lancet Reg Health West Pac.)
- 特に上海市を中心に特定の遺伝子型 *ptxP3*-MT28に属するMRBPが蔓延している

薬剤耐性流行クローン

Pertussis reported cases in China (Jan. 2018~Jun. 2025)



China CDC Weekly (CCDW):

<https://weekly.chinacdc.cn/en/zcustom/currentVolume/1>

Notifiable Infectious Diseases Reports: Reported Cases and Deaths of National Notifiable Infectious Diseases -Chinaより作成

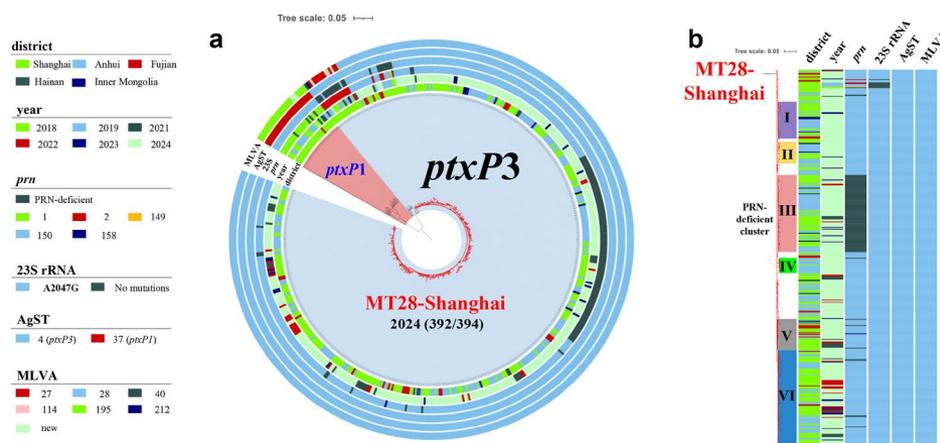


Fig. 2. SNP-based phylogenetic analysis of *B. pertussis* isolates during 2018–2024.

(a) All the isolates. (b) Only the isolates assigned to the MT28-Shanghai clone.

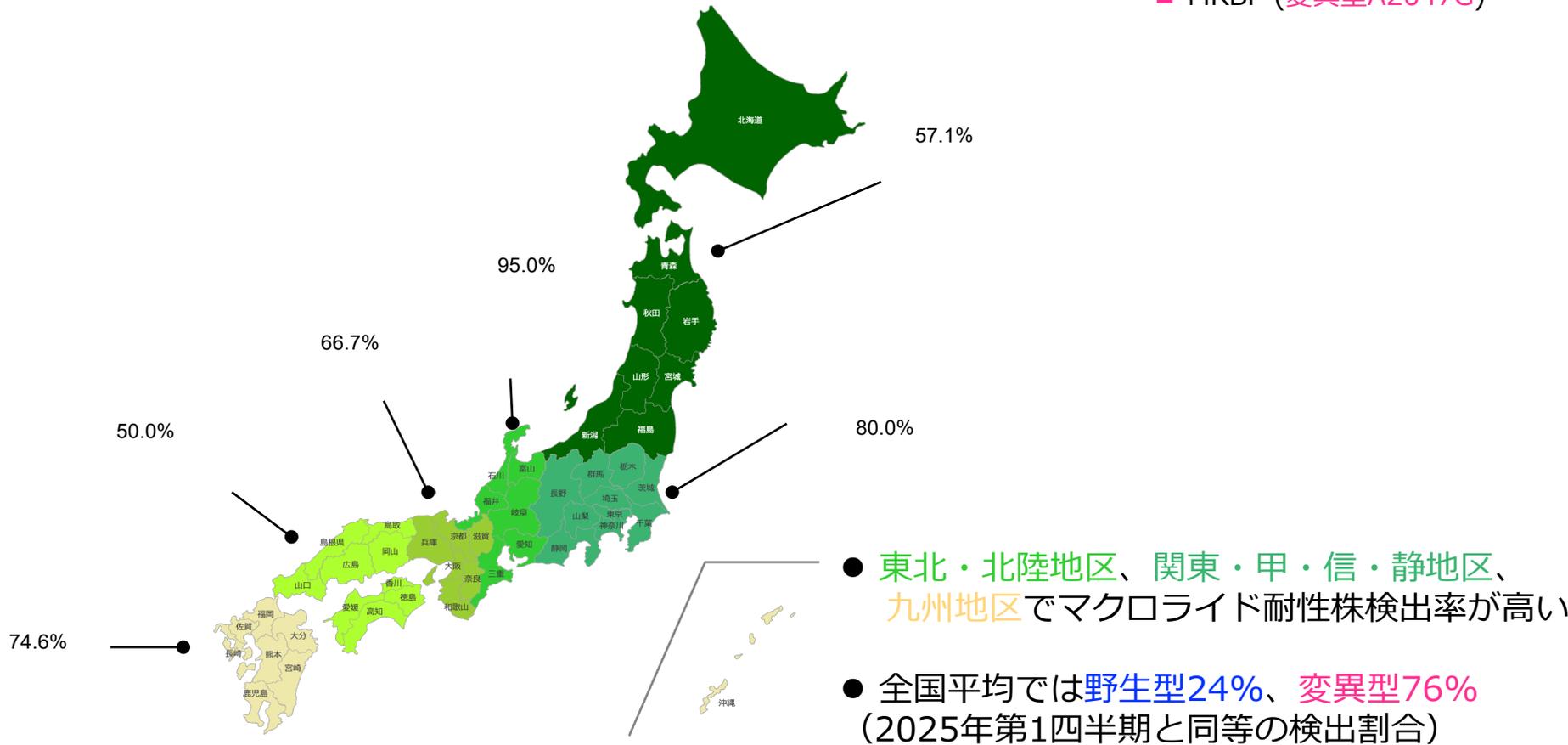
出典：Cai J et al., 2025. Lancet Reg Health West Pac 60:101628.

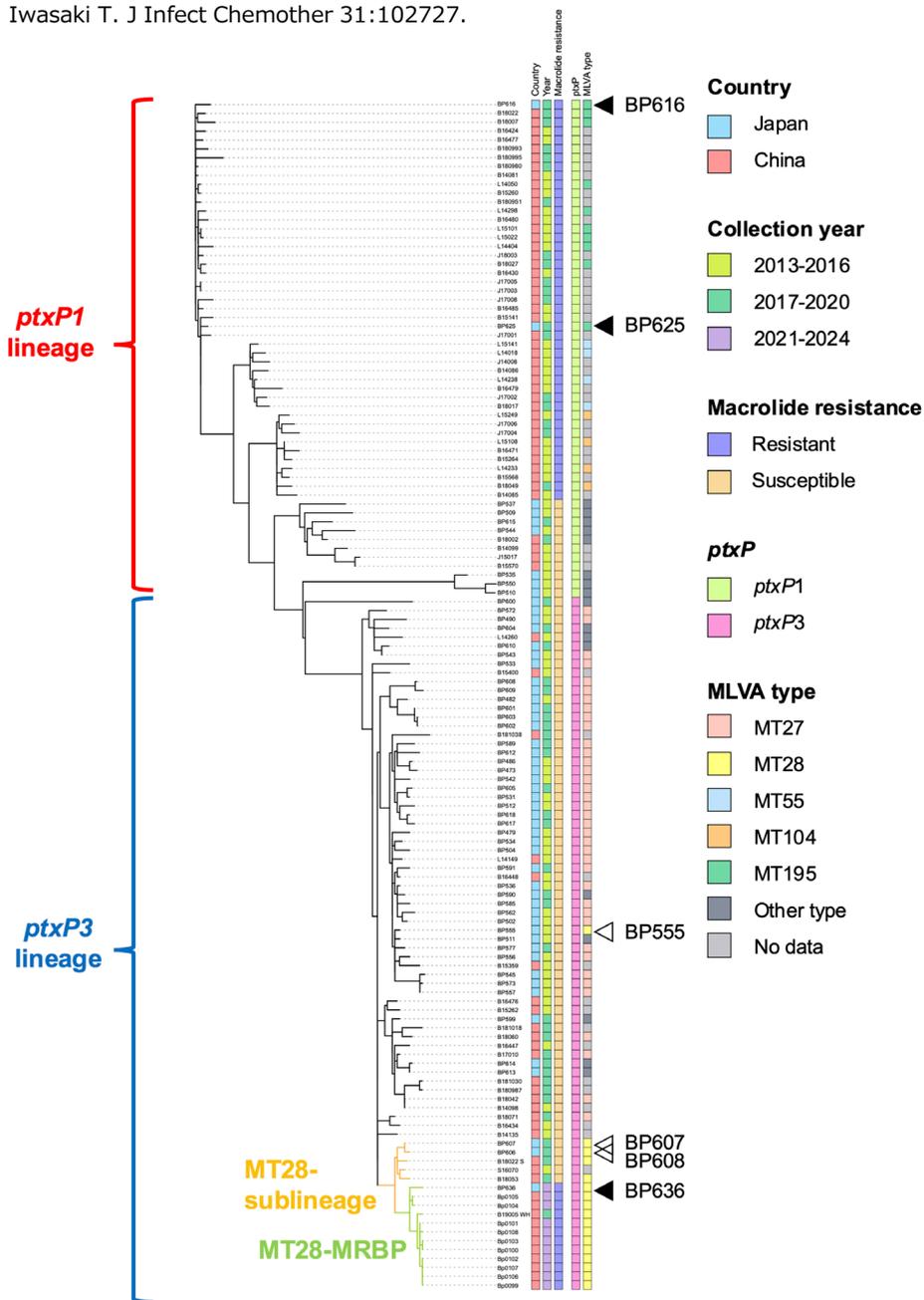
地域ごとのマクロライド耐性変異検出状況

2025年第2四半期（4～6月）

※厚労科研・宮崎班、病原体検査体制訓練事業にてアンケート調査を実施
※分離菌株・臨床検体DNA解析の合算、37地衛研の回答に基づく

■ MSBP (野生型A2047)
■ MRBP (変異型A2047G)





日本のMRBPはどこからきたのか？

**中国生まれ、日本育ち。
そして東アジアを循環？**

※百日咳毒素遺伝子 $ptxA$ のプロモーター領域

- aP導入国では流行株の $ptxP1$ 系統→ $ptxP3$ 系統への移り変わりが進行している (ptxP1ワクチン免疫からの逃避？)
- 2018年の日本でのMRBP2株(BP616, BP625)は $ptxP1$ -MT195
↓
- 2024年の乳児MRBP死亡症例株 (BP636) は $ptxP3$ -MT28で従来の日本国内分離株よりも中国株に遺伝的により近縁であった
- 現在、国内で分離されているMRBPは続々とMT28-MRBP群に入っており、地域ごとにSNPを蓄積しながら流行している

マクロライド耐性 *Mycoplasma pneumoniae* の出現

- マクロライド耐性 *M. pneumoniae*
 - 23S rRNA domain V point mutation
 - 2000年以前：我が国でマクロライド耐性の臨床分離株の報告は無し

マクロライド耐性率

2000年代前半： 10-20%

2000年代後半： 30-40%

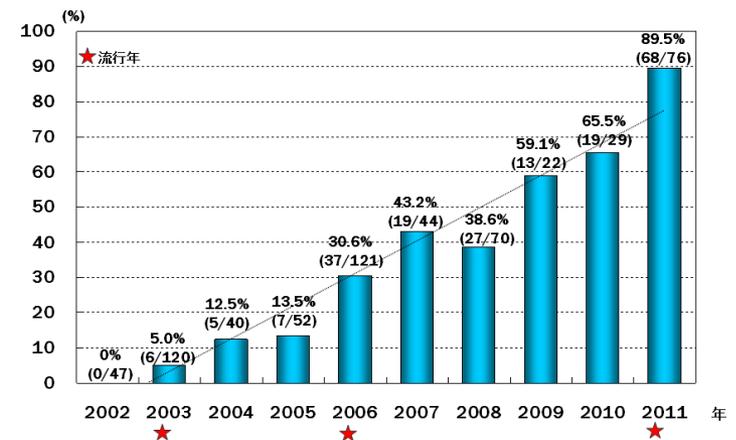
2000年代末： 50-60%

2011年 89.5%

(生方ら)

- 中国・韓国は日本同様に耐性率高い
- 米国、フランス、ドイツ等からは報告があるが、概して耐性率は極めて低い

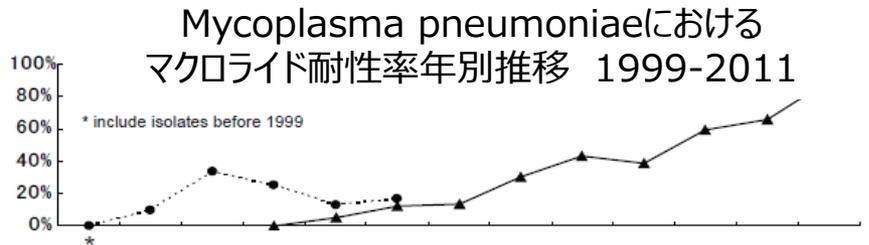
図1. マクロライド薬耐性 *M. pneumoniae* の経年的推移 (n=621)



マイコプラズマ肺炎疫学像の変化とマクロライド耐性

2012年にマイコプラズマ肺炎大流行, その後は4年周期で流行
マクロライド耐性率は50-60%との報告

Oishi T, et al. Microorganisms 2025, 13(10), 2243

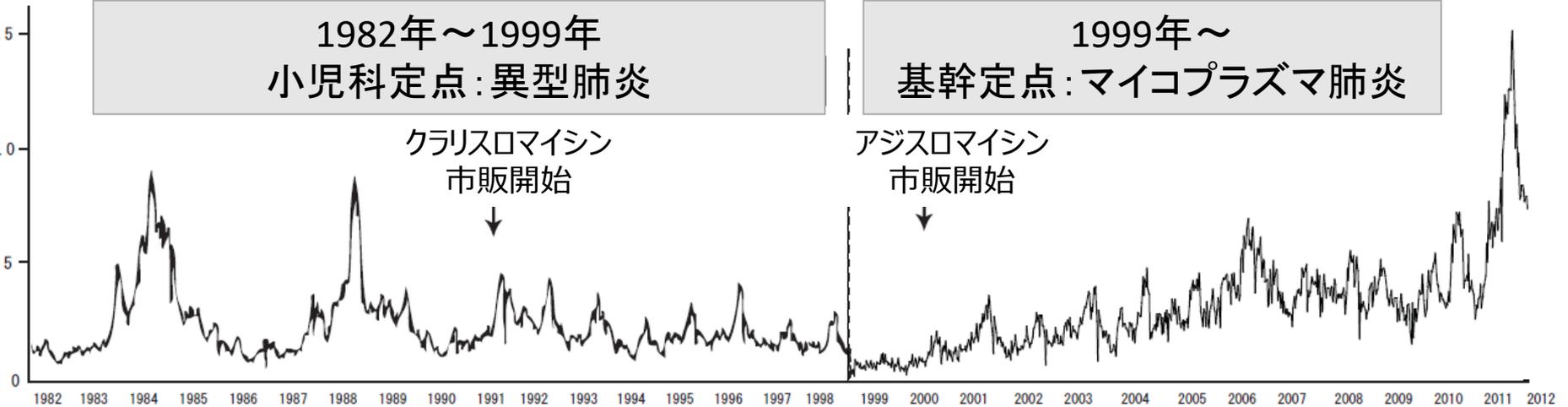


1982年～1999年
小児科定点: 異型肺炎

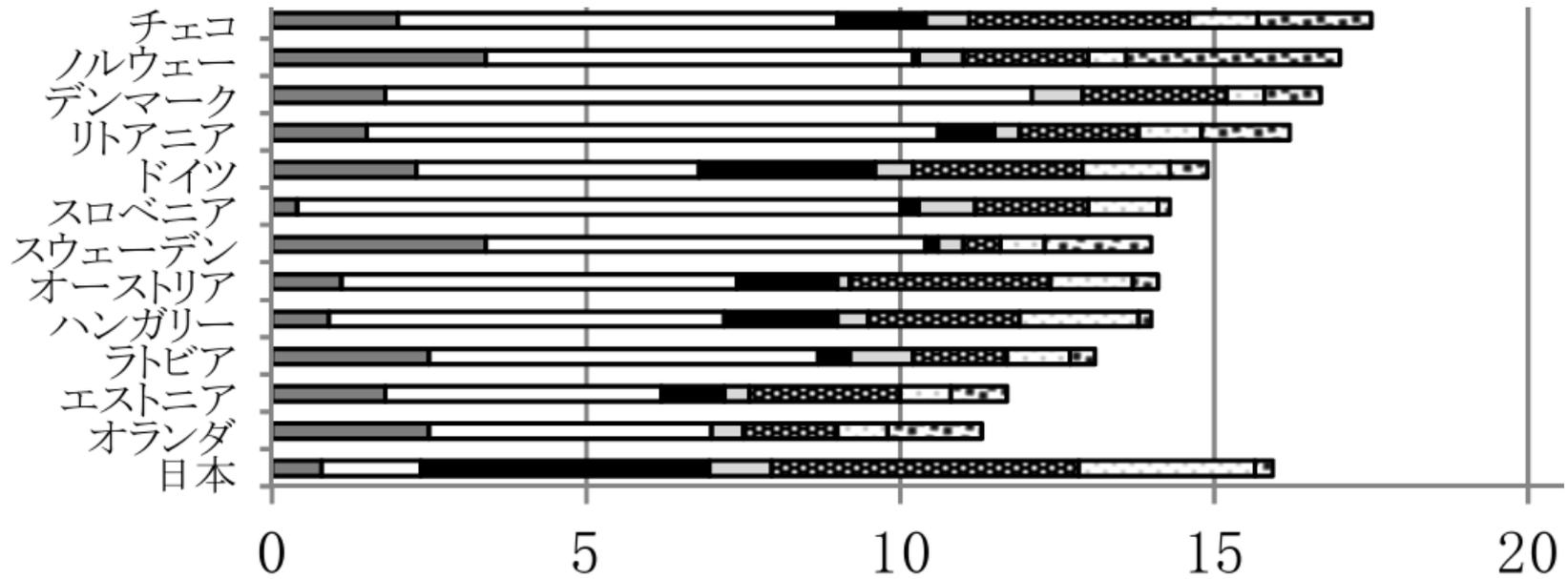
1999年～
基幹定点: マイコプラズマ肺炎

クラリスロマイシン
市販開始

アジスロマイシン
市販開始



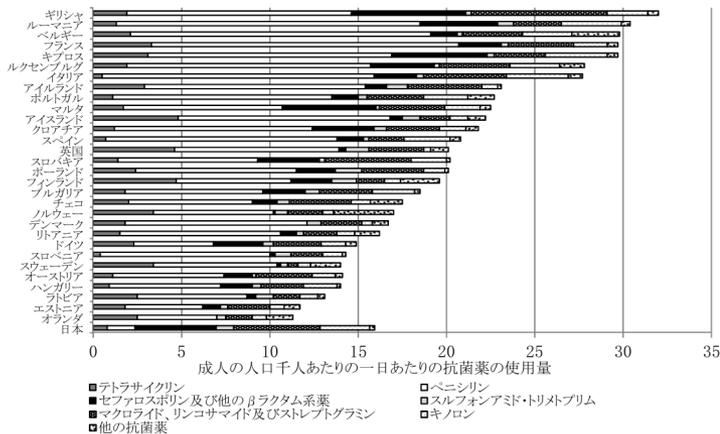
エリスロマイシン 1953年
テトラサイクリン系 1960年代
ミノサイクリン 1971年
市販開始



成人の人口千人あたりの一日あたりの抗菌薬の使用量

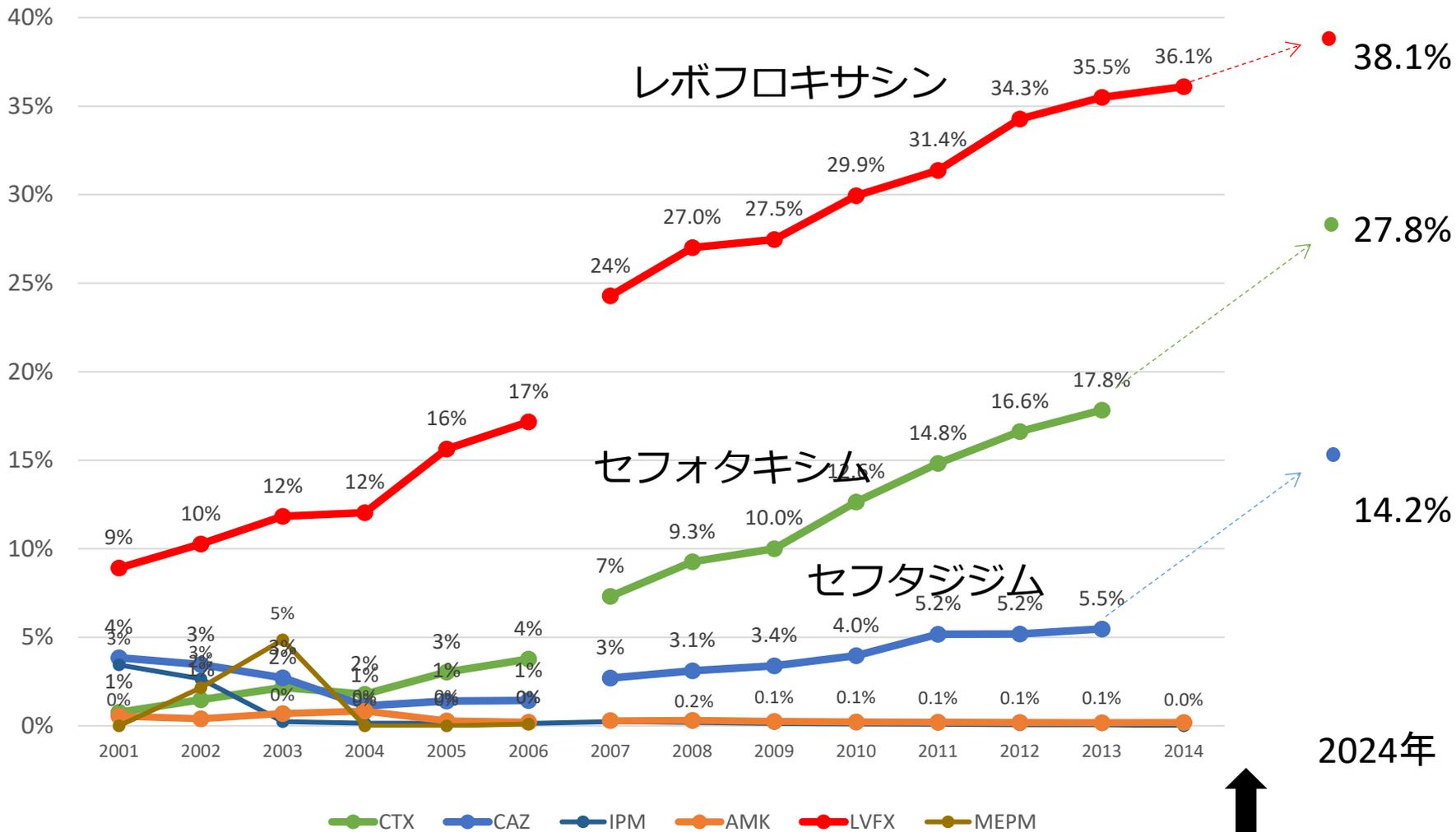
- テトラサイクリン
- ペニシリン
- セファロスポリン及び他のβラクタム系薬
- スルホンアミド・トリメトプリム
- マクロライド、リンコサマイド及びストレプトグラミン
- キノロン
- 他の抗菌薬

図 0.1 欧州及び日本における抗菌薬使用量の国際比較⁴⁾



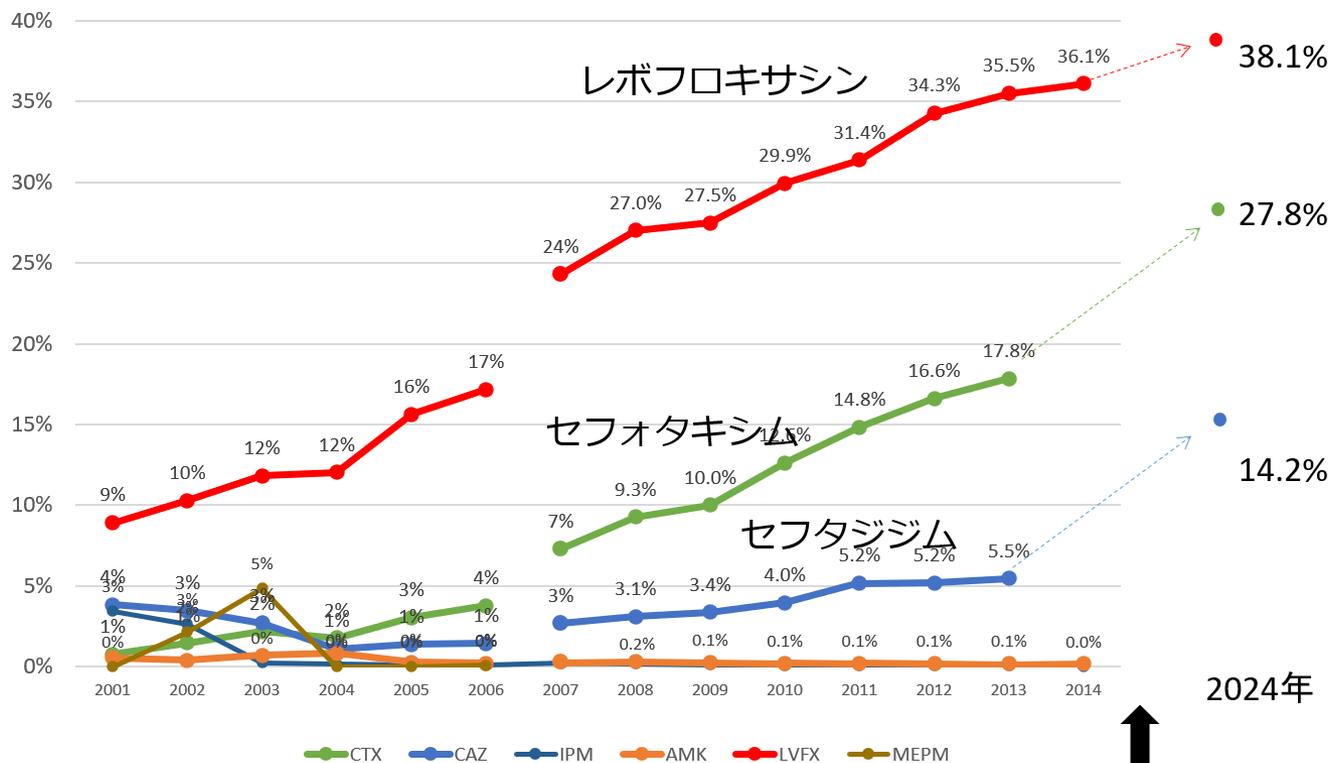
日本の成人に対する抗菌薬の使用量の特性

- ペニシリンが少ない
- セファロスポリン・マクロライド・キノロンが多い



大腸菌の多剤耐性化はスーパーエリートが登場によるもの

CTX-M型基質特異性拡張型β-ラクタマーゼ (ESBL)産生 大腸菌O25 : H14 ST131



2014年
判定基準の変更あり

薬剤耐性菌における「世界流行株」

- 多剤耐性菌の蔓延には
世界流行株・Pandemic clone が関与している？

バンコマイシン耐性腸球菌 → ***Enterococcus faecium* CC17**

多剤耐性大腸菌 → ***E. coli* O25 – ST131**

CTX-M型ESBL産生菌のpandemicに関与

多剤耐性アシネトバクター → **International Clone II
CC92、ST2**

主にMLSTと呼ばれるタイピング解析で分類

特徴 → フルオロキノロン耐性を持つ (染色体の変異による)
臨床的に重要な薬剤耐性遺伝子を獲得している

保健所担当者より相談のメール

- 市内のある病院より、CREが複数の患者から分離されていると相談された。
- CREであり、メタロ-β-ラクタマーゼ産生菌である。
- 通常その病院でこのようなCREはほとんど分離されていないため院内感染を疑っている
- しかし菌種が様々 (*K. aerogenes*, *K. pneumoniae*, *E. coli*等) であり解釈に困っている

患者6人 (A~F) 分離株の6菌種9株

すべて IMP-1型メタロ-β-ラクタマーゼ遺伝子をPCRで検出

安部朋子らプラスミド水平伝達を介し多菌種へ耐性伝播した IMP-1
メタロ-β-ラクタマーゼ産生腸内細菌科細菌による院内感染事例
日本臨床微生物学雑誌 Vol.27 No.3 2017.

菌株分離患者と菌種

A



2012年～入院

B



2013年4月入院

C



2013年4月入院

D



2013年4月入院

E



2013年2月入院

病棟

ICU

F



2013年5月入院

2013年
4月

初発例

5/1

K. aerogenes

5/10

K. pneumoniae

5/10

K. oxytoca

5/11

S. marcescens

5/16

K. pneumoniae

E. coli

6月

患者A～F 6名より9株分離

Klebsiella aerogenes 1株

Klebsiella pneumoniae 3株

Klebsiella oxytoca 1株

Serratia marcescens 2株

Escherichia coli 1株

Citrobacter freundii 1株

7月

7/3

K. pneumoniae

C. freundii

6/24

S. marcescens

2013/6/28退院

2013/05/24退院

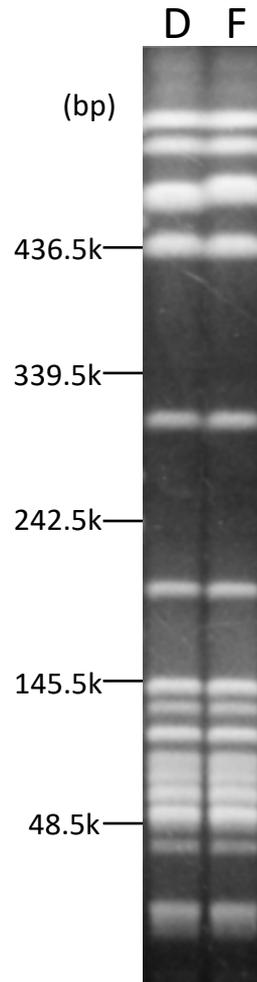
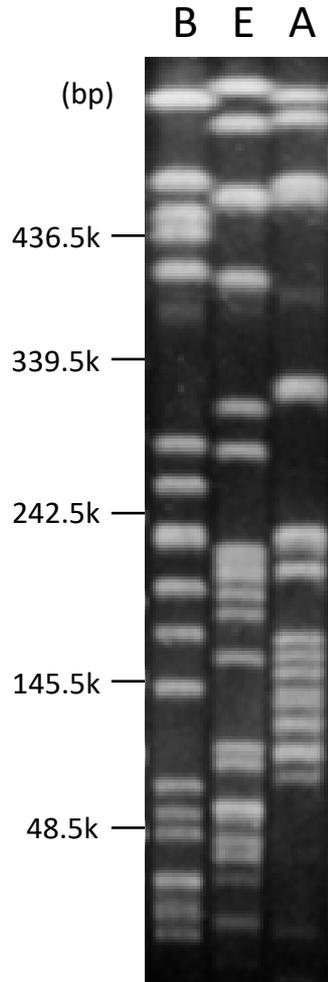
2013/05/21退院

2013/05/24退院

Pulsed-Field gel electrophoresis (PFGE) 解析

K. pneumoniae

S. marcescens



患者A~F 6名より9株分離

Klebsiella aerogenes 1株

Klebsiella pneumoniae 3株

Klebsiella oxytoca 1株

Serratia marcescens 2株

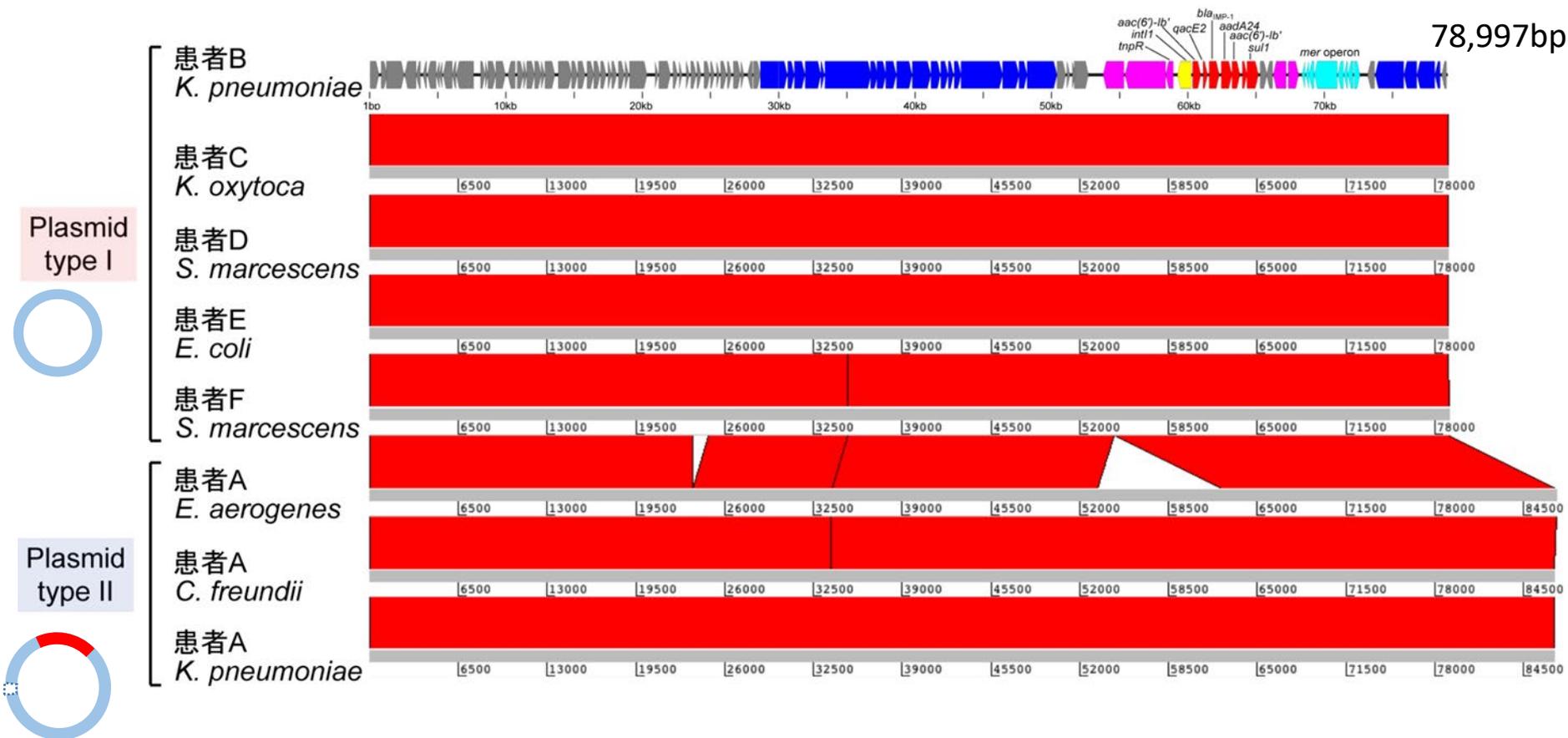
Escherichia coli 1株

Citrobacter freundii 1株

バンドが一致する菌種もあるし
バラバラの菌種もある

全ゲノム解析によるプラスミド配列比較

contig間のgap領域をSanger sequencingで決定、Assembleした配列を比較



患者B～F：一致

患者A：欠失や挿入を認めましたが、他の配列はB～F分離株のプラスミドと一致

菌株分離患者とプラスミド

A



2012年～入院

B



2013年4月入院

C



2013年4月入院

D



2013年4月入院

E



2013年2月入院

病棟

ICU



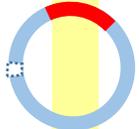
2013年
4月

5月

6月

7月

5/1
K. aerogenes



5/10
K. pneumoniae



5/10
K. oxytoca



5/11
S. marcescens



5/16
K. pneumoniae
E. coli



F



2013年5月入院

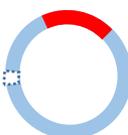
2013/05/24退院

2013/05/21退院

2013/05/24退院



plasmid type I



plasmid type II

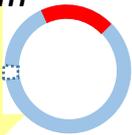
6/24

S. marcescens



2013/6/28退院

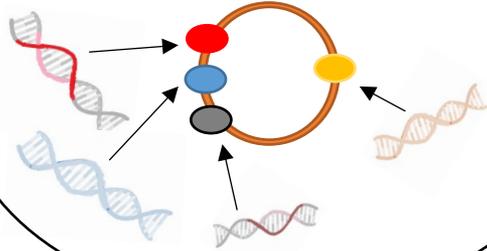
7/3
K. pneumoniae
C. freundii



ICUよりも病棟で、菌が伝播している可能性が示唆
→ 病棟での対策を強化→アウトブレイク収束へ

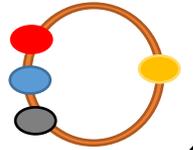
動き回る薬剤耐性遺伝子—水平伝達
 抗菌薬が世界にあふれていれば
 耐性遺伝子を持つ細菌が生き残る

さまざまな薬剤耐性遺伝子が
 集まるプラスミド



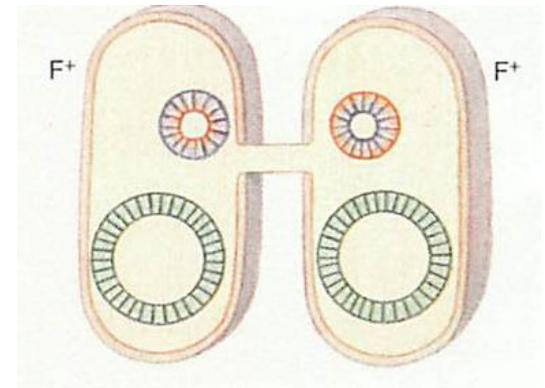
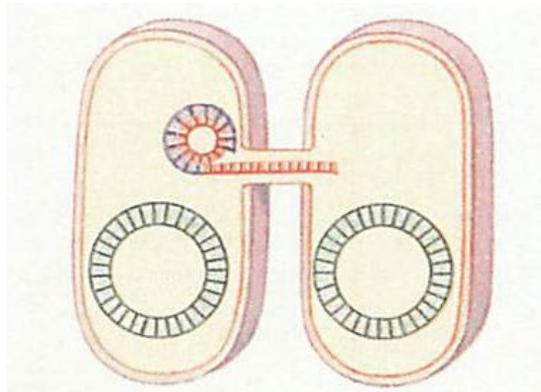
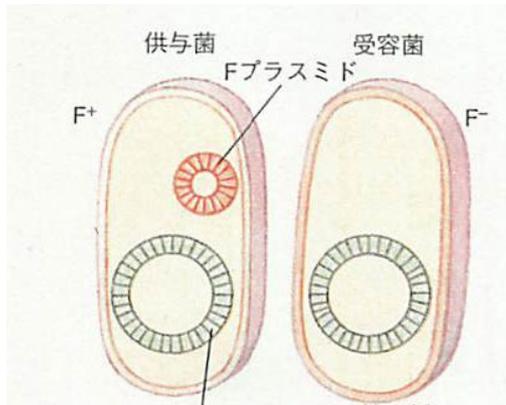
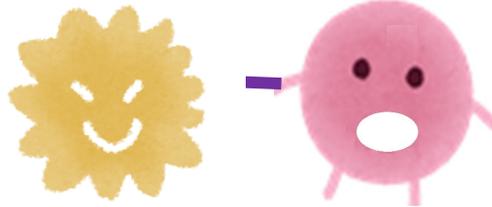
この「耐性遺伝子」
 を「プラスミド」を使っ
 てあげるよ！

これをもらった僕も
 耐性菌だ！

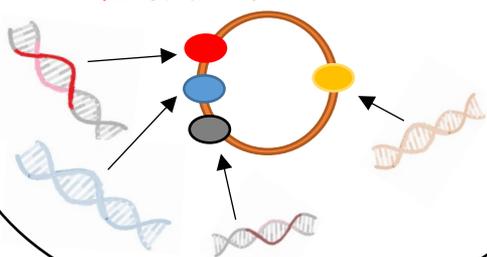


耐性菌

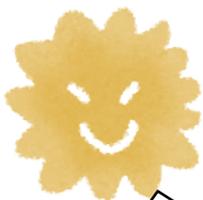
感性菌
 (薬が効く菌)



さまざまな薬剤耐性遺伝子が
集まるプラスミド

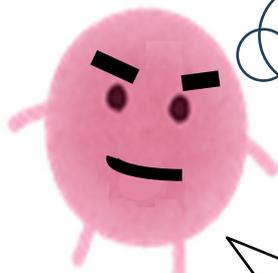


環境由来耐性菌
でも環境菌だから
人の体内苦手
毒素などもつからない



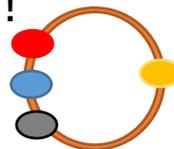
土の中とか天然の抗生物質
だらけなんでね、耐性遺伝
子がいるんですよ

スーパーエリート
生まれながら
キノロン耐性
人に適応



最近、人の世界も抗菌薬だらけで
さあ、君の持っている耐性遺伝子
持ってたほうが良さそうなんだよね。

最強の耐性菌だぜ
怖いもんなし！



- どうして同じ病棟なのに薬剤耐性菌の院内感染が起きるときと起きないときがあるんだろう
- 抗菌薬つかって薬剤耐性菌ができるなら、抗菌薬で治療した患者さんの体内には耐性菌しか残らないじゃない？
- 薬剤耐性菌でどこで生まれて、どうひろまるんだろう。
- 耐性菌って減ることがあるんだあろうか、、、減らないんだったら世界はどうなるんだろう。



II 細菌の逆襲－薬剤耐性菌の跋扈

I 合成抗菌薬と抗生物質

－人類が探った2つの道 たどりついた4つの機序

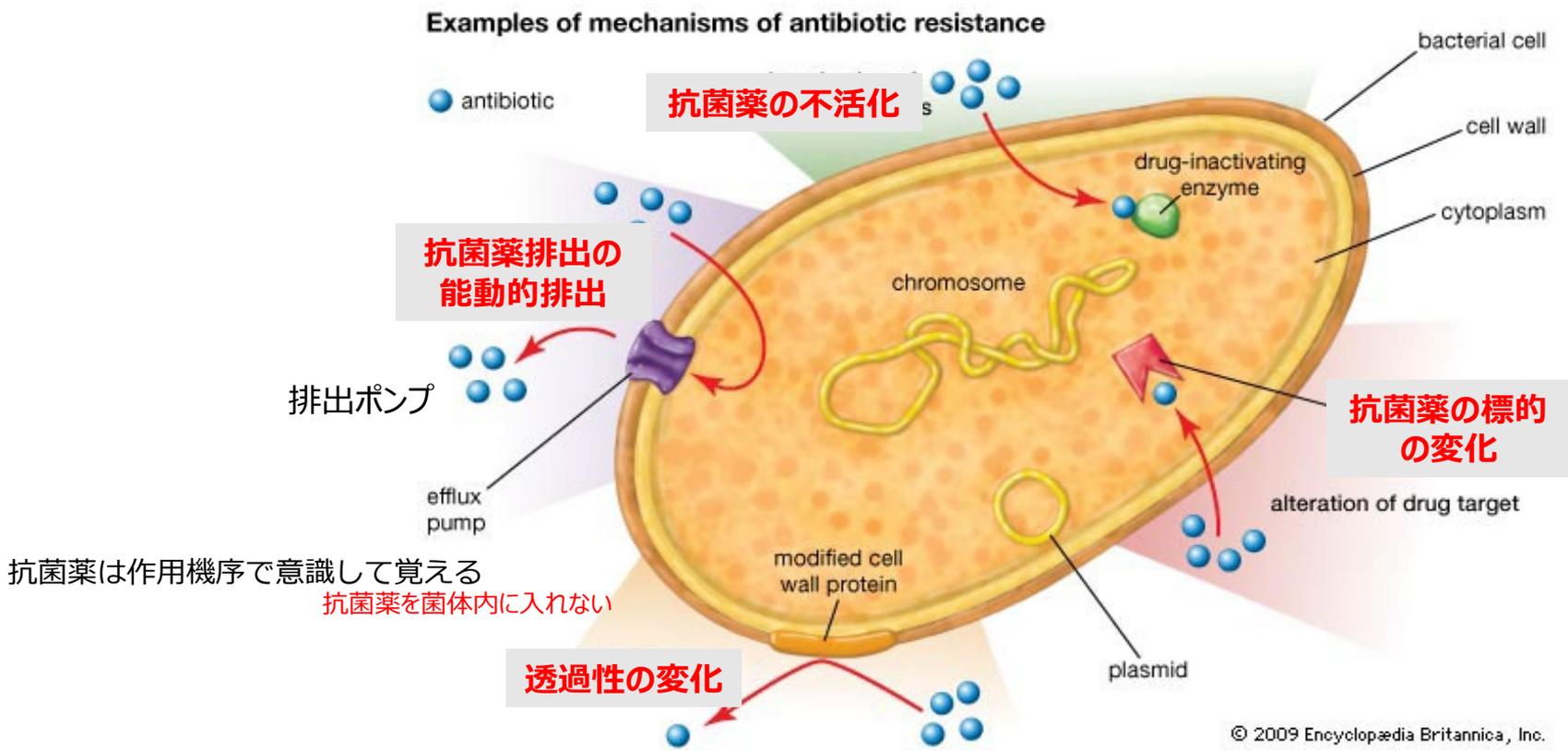
III 共存を探る

果てしない闘いに疲れた人類・・・共存を目指すには？

II 細菌の逆襲－薬剤耐性菌の跋扈

終わりのなき闘いのはじまり――

薬剤耐性機序



抗菌薬は作用機序で意識して覚える
 抗菌薬を菌体内に入れない

抗菌薬作用機序

細胞壁合成阻害	細胞膜障害	蛋白合成阻害		核酸合成阻害
1. β-ラクタム系 2. グリコペプチド系 3. ホスホマイシン	1. ポリミキシンB 、コリスチン 2. リポペプチド系 (ダプトマイシン)	30S 1. <u>アミノグリコシド系</u> 2. テトラサイクリン系 3. グリシルサイクリン系	50S 1. マクロライド系 2. クロラムフェニコール 3. クリンダマイシン・リンコマイシン 4. リネゾリド	1. <u>フルオロキノロン系</u> 2. ST合剤 (葉酸代謝)

薬剤耐性の獲得

- 自然耐性（生来耐性）

菌種によってもともと効かない抗菌薬がある

- **獲得耐性（もともと有効だったが効かなくなる）**
 - 「薬剤耐性遺伝子」の獲得（水平伝達） 外因性
 - 突然変異（点変異、point mutation） 内因性

自然耐性・生来耐性

- *Proteus mirabilis*

(グラム陰性桿菌・腸内細菌(科) 目細菌・尿路感染症などの起因菌)
PBPがイミペネムとの親和性が低い。メロペネムとは親和性問題なし。

- *Enterococcus* 属

(グラム陽性球菌)

PBPがセファロスポリン系やカルバペネム系との親和性が低い

- 嫌気性菌

アミノグリコシド系抗菌薬は嫌気下では細胞内に取り込まれない
→リボソームに辿り着けない

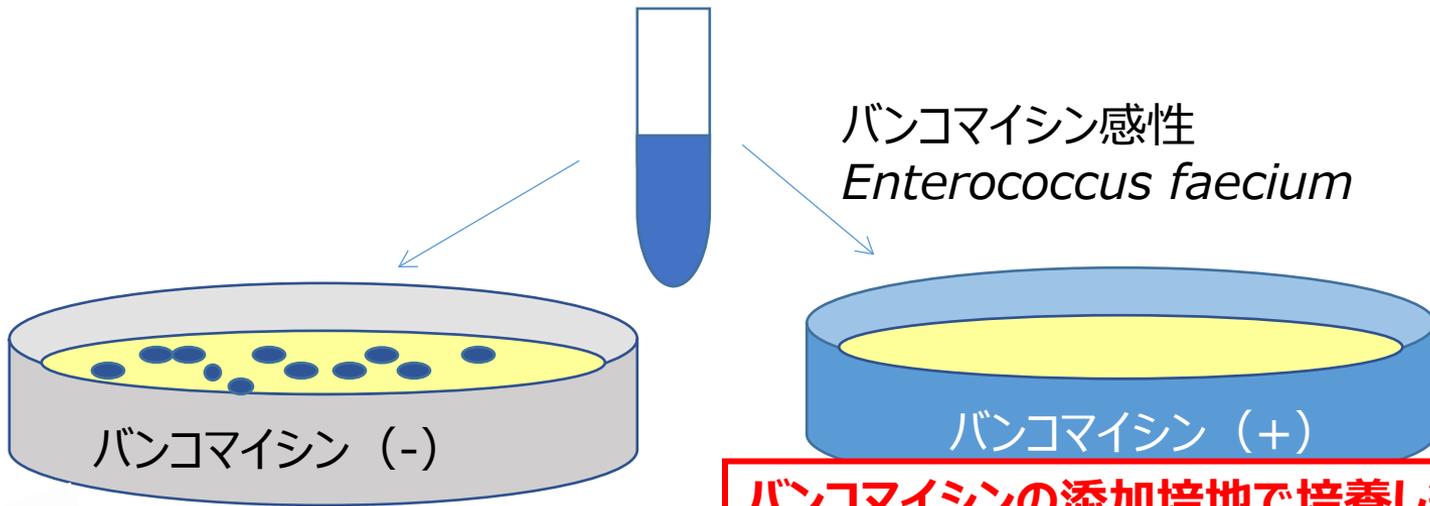
- マイコプラズマ肺炎・レジオネラ肺炎・クラミジア肺炎

→異型肺炎と呼ばれていた時代ありβ-ラクタム薬が無効なため治療薬の選択に
注意 (*Mycoplasma pneumoniae*・*Legionella pneumophila*・*Chlamydophila pneumoniae*)

細胞壁を持たない細菌・・・細胞壁合成阻害剤が無効

- 獲得耐性（もともと有効だったが効かなくなる）
 - 突然変異（点変異、point mutation） 内因性
 - 抗菌薬を使用しているうちに一定の割合で出現する。
 - 「薬剤耐性遺伝子」の獲得（水平伝達） 外因性
 - 抗菌薬を使い続けてもこの機序による薬剤耐性は出現しない。
 - 外部から薬剤耐性遺伝子を獲得しない限り出現しない。

耐性遺伝子を外部から獲得することによる耐性化 外因性



バンコマイシンの添加培地で培養し続けても
「バンコマイシン耐性腸球菌」は出現しない

重要な薬剤耐性菌 多くが外部から「薬剤耐性遺伝子」を獲得

S. aureus + *mecA* → MRSA

Enterococci + *vanA* → VRE

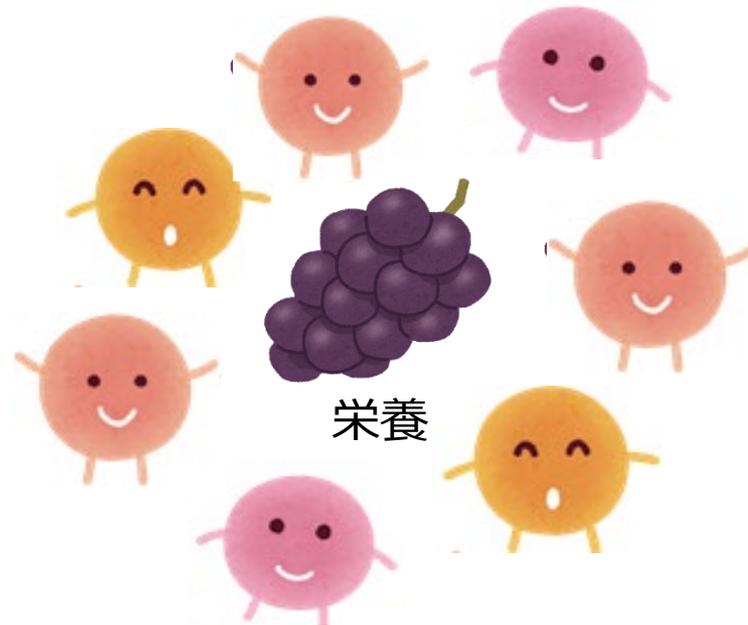
E. coli + *bla*_{CTX-M} → ESBL産生大腸菌

Enterobacteriaceae etc. + *bla*_{NDM-1} → NDM-1産生腸内細菌科細菌

では、「薬剤耐性遺伝子」はどこから来るのか・・・

抗菌薬⇒「抗生物質」と「合成抗菌薬」

抗生物質：細菌や真菌（かび）が作りだしたもの
なぜ 抗生物質をつくる細菌や真菌がいるのか？

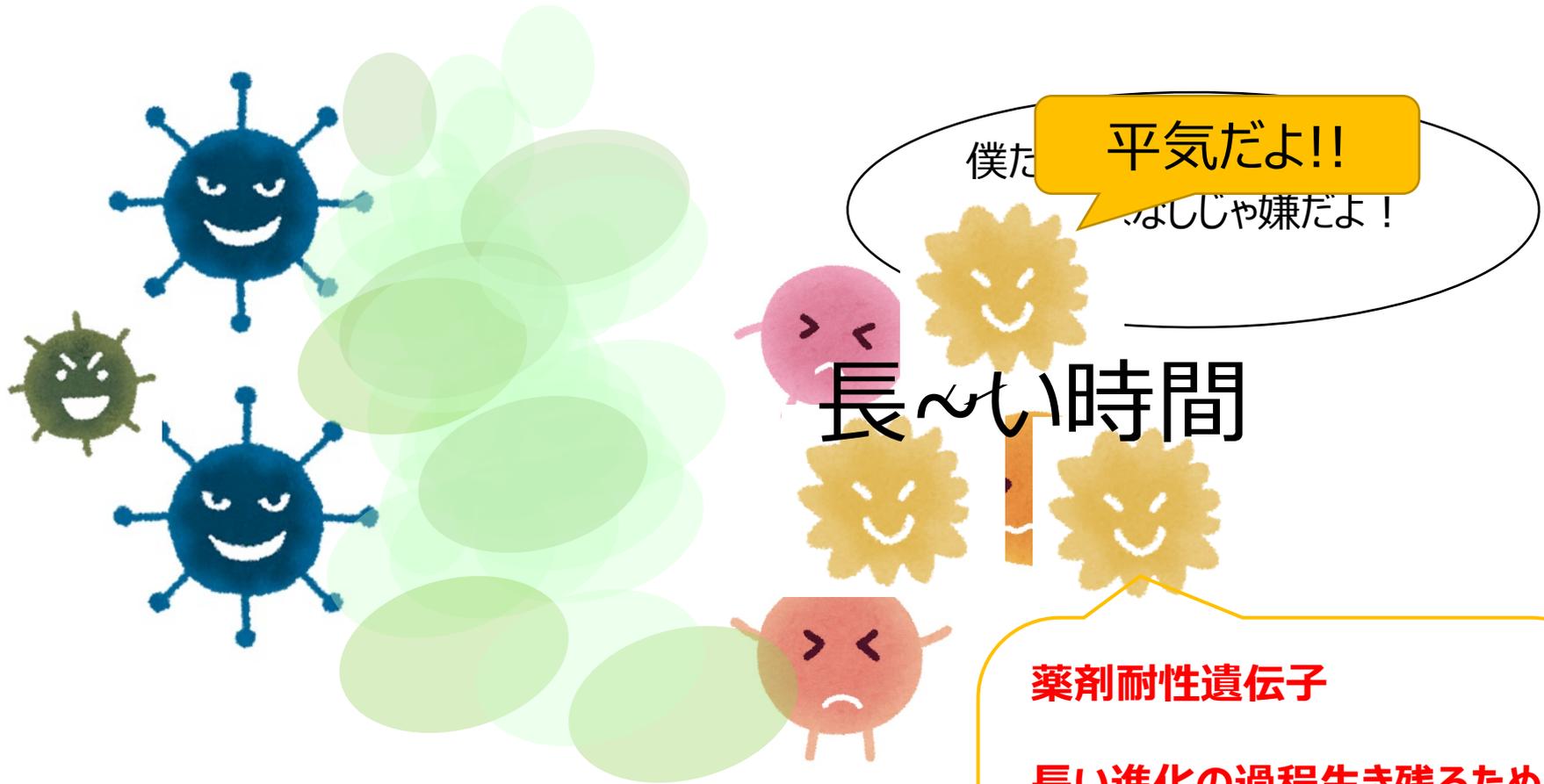


自然界の中の限られた栄養の取り合い？

あの食べ物をひとりじめするには
あの細菌たちが邪魔だなあ…

抗生物質





自然界(環境の中には) もともと
抗生物質も薬剤耐性遺伝子が存在する

薬剤耐性遺伝子

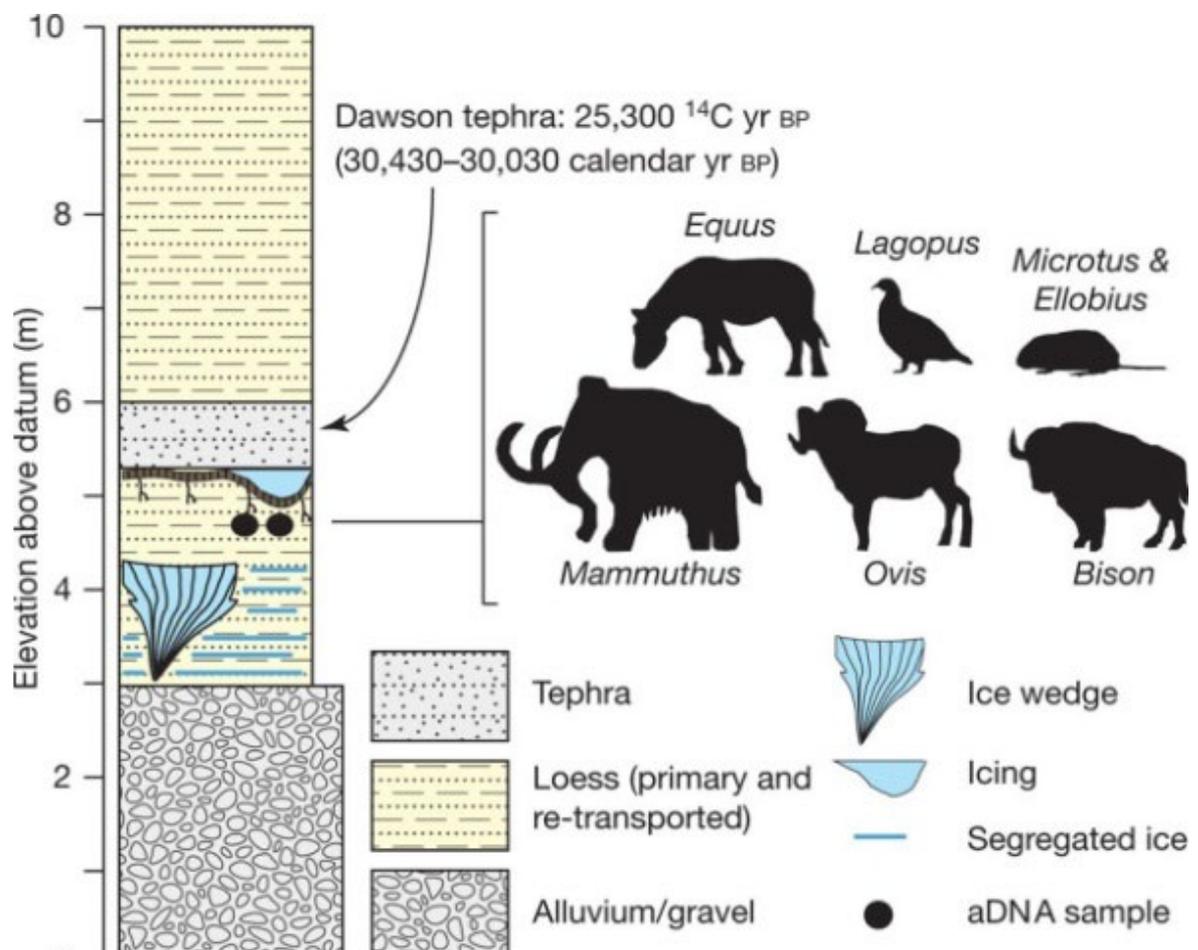
**長い進化の過程生き残るために
細菌が作りあげたもの**



β -ラクタマーゼ遺伝子→様々な細菌が染色体上に持っている

Antibiotic resistance is ancient

Vanessa M. D'Costa, Christine E. King, Lindsay Kalan, Mariya Morar, Wilson W. L. Sung, Carsten Schwarz, Duane Froese, Grant Zazula, Fabrice Calmels, Regis Debruyne, G. Brian Golding, Hendrik N. Poinar & Gerard D. Wright



アラスカ永久凍土のDNA解析

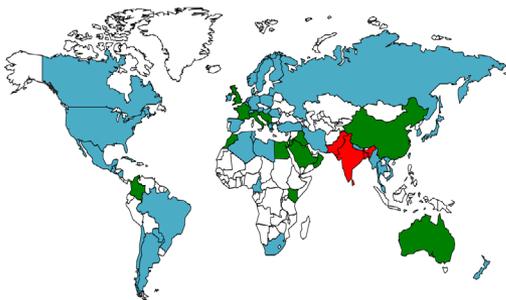
バンコマイシン耐性遺伝子と相同性の高い配列見つかる

抗菌薬が使用される前から薬剤耐性遺伝子は自然界に存在していた

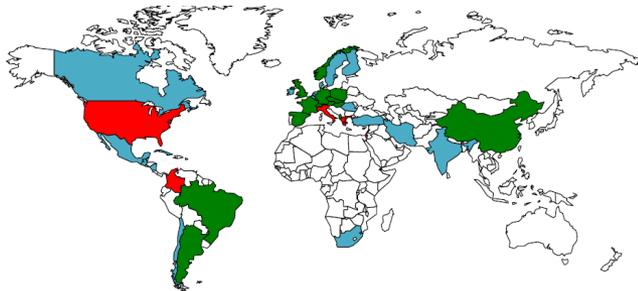
耐性菌、耐性遺伝子には地域差がある

海外型カルバペネマーゼ

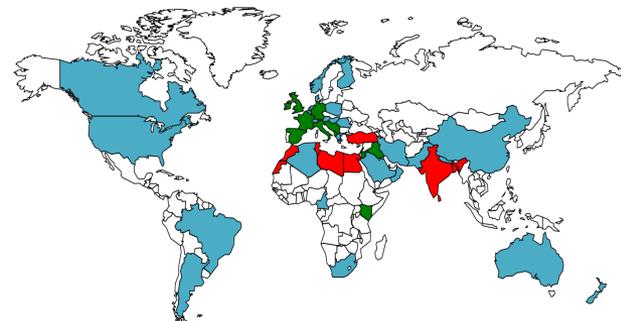
NDM
インド 南アジア～東南アジア



KPC
北米 中国

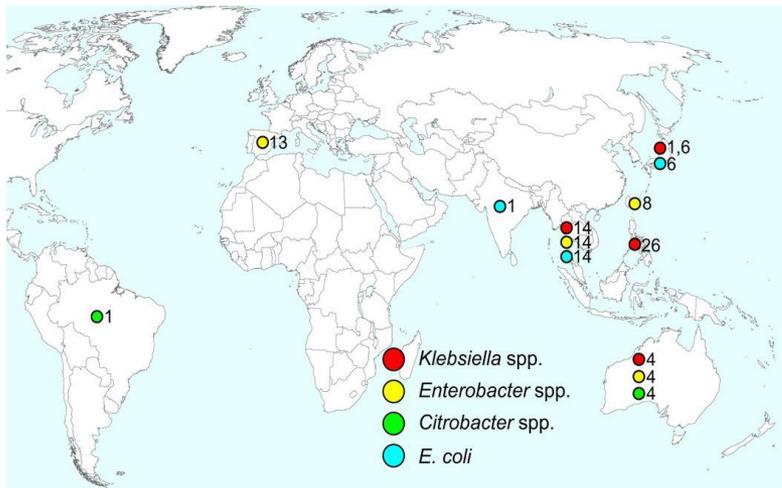


OXA-48
ヨーロッパ、特に地中海諸国、インド



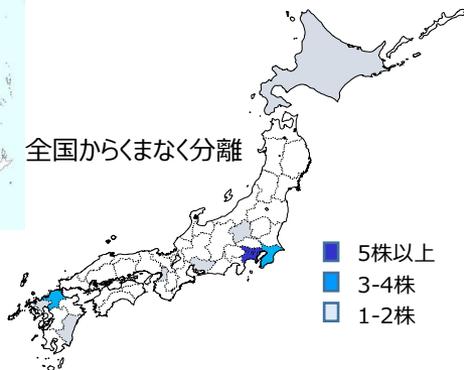
P. Nordmann L. Poirel. Clinical Microbiology and Infection(2014), 20, 821-830 より図を引用、一部改変

IMP型も地域によって型が違う

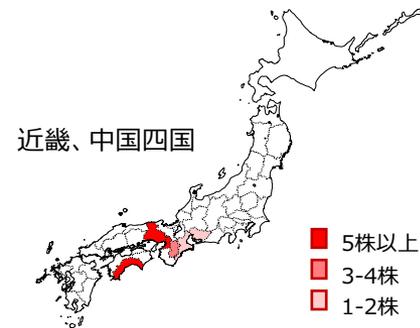


Matsumura et al. AAC 2017

*bla*_{IMP-1}陽性株の分布(n=26)



*bla*_{IMP-6}陽性株の分布 (n=25)



世界の地域によって自然が違い、生物が違い

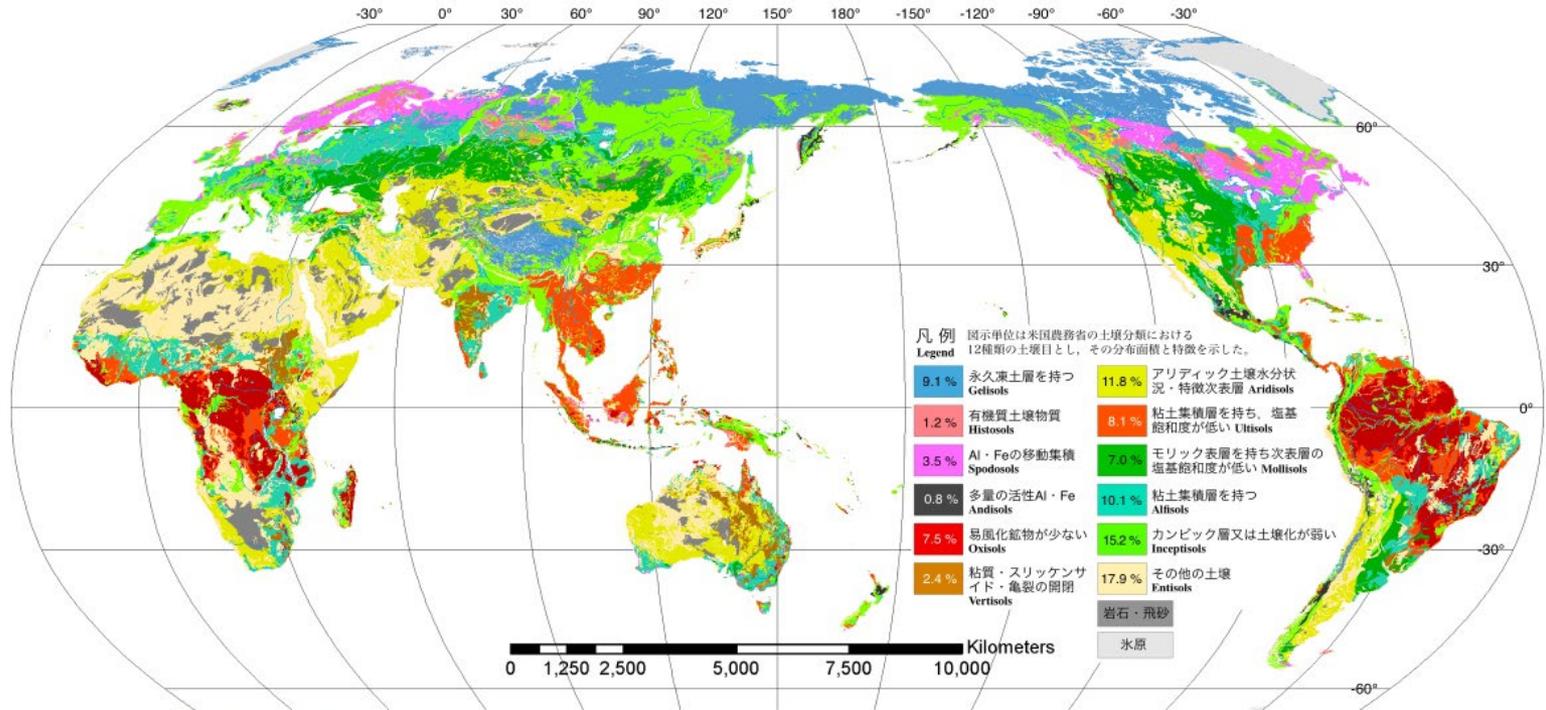
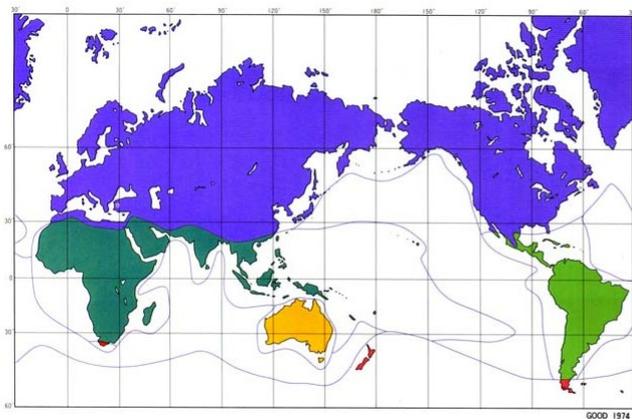


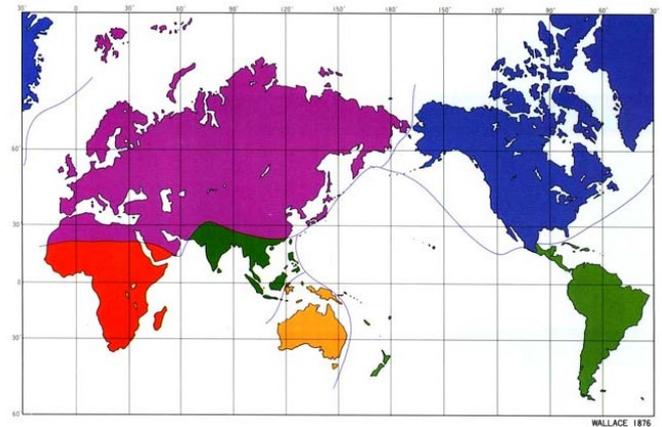
図1 世界の土壌分布図

米国農務省自然資源保全局の Global Soil Suborder Map Data (USDA-NRCS, 2005) を基に作製した。



世界の植物区系
FLORISTIC REGION

世界の動物地理区
ZOOGEOGRAPHIC REGION



- 獲得耐性（もともと有効だったが効かなくなる）
 - 突然変異（点変異、point mutation） 内因性
 - 抗菌薬を使用しているうちに一定の割合で出現する。
 - 「薬剤耐性遺伝子」の獲得（水平伝達） 外因性
 - 抗菌薬を使い続けてもこの機序による薬剤耐性は出現しない。
 - **外部から薬剤耐性遺伝子を獲得しない限り出現しない。**

- 入院時の喀痰培養で カルバペネム耐性、キノロン感性

Klebsiella pneumoniae



- 入院後抗菌薬開始（シプロフロキサシン）



- 1週間後の喀痰培養で カルバペネム耐性、**キノロン耐性**

Klebsiella pneumoniae

抗菌薬をずっと使っていたから耐性化しちゃったんだよ

- フルオロキノロン耐性は
gyrA, *parC*の点変異によって生じる

**変異による耐性は細菌にとって「負担（cost）」になることが多く、
抗菌薬の選択圧が無くなると検出されなくなることも多い**

スーパーエリートの実現

Evolutionary History of the Global Emergence of the *Escherichia coli* Epidemic Clone ST131

Stoesser, N. et al. 2016 Mbio 7(2) e02162

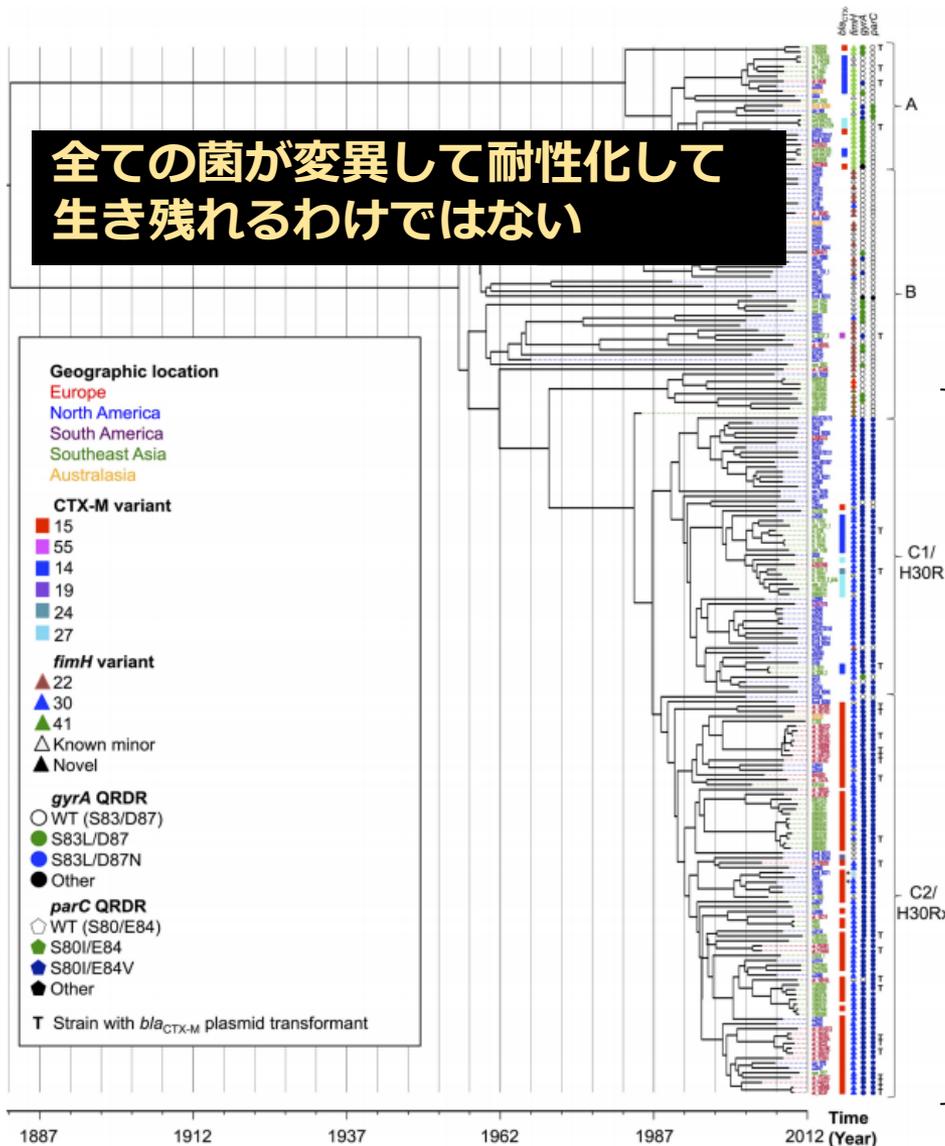
世界各地、ヒトおよび動物由来の
E. coli ST131
215株全ゲノムのSNP解析

約25年前 キノロン耐性クレードの出現

臨床におけるキノロンの普及が
出現要因の一つ？

キノロン：合成抗菌薬

新たに地上に出現した化学物質
に勝ち残った菌が多剤耐性菌と
して跋扈している・・・



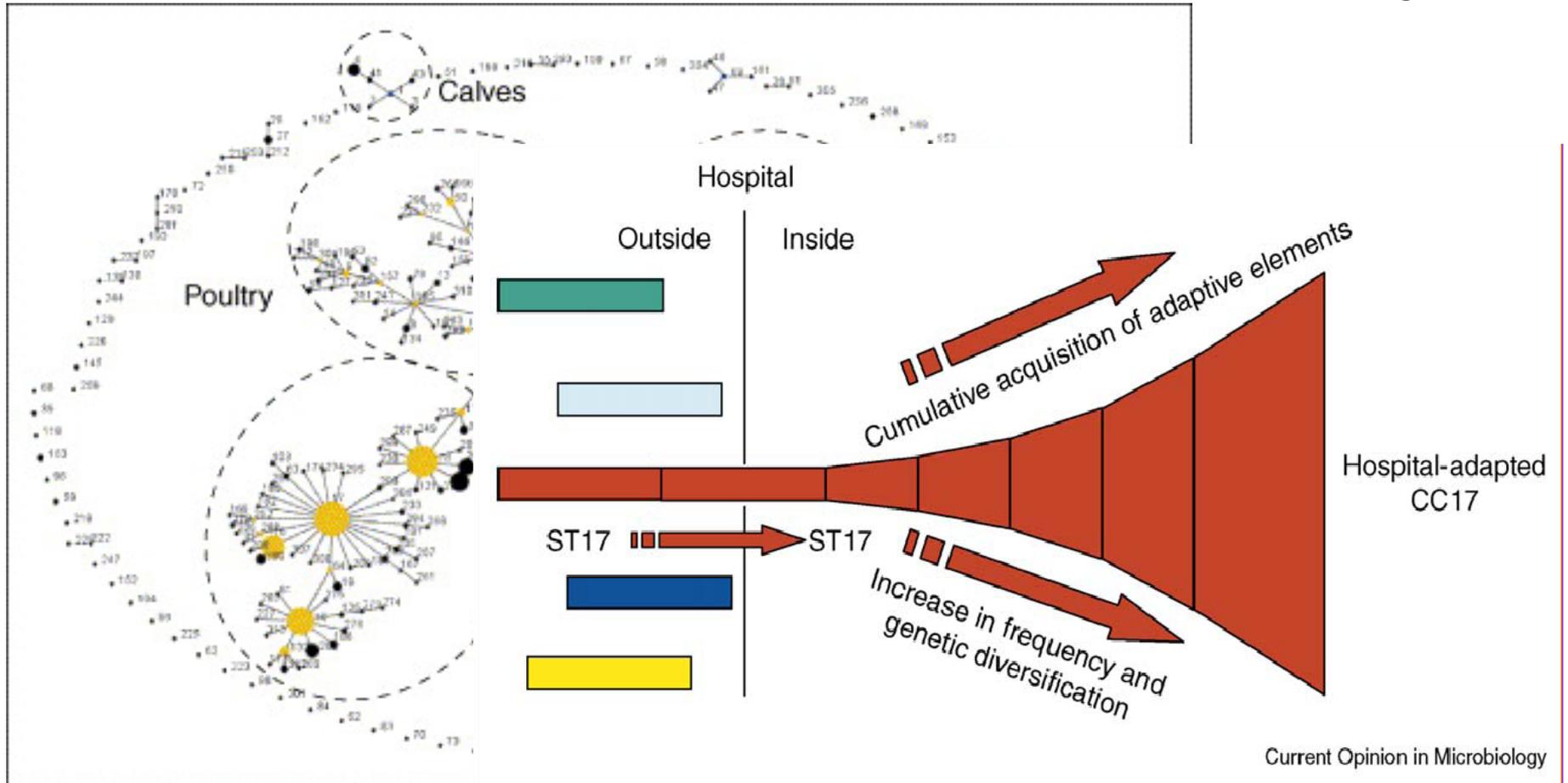
全ての菌が変異して耐性化して
生き残れるわけではない

世界流行株 Pandemic clone

- *Enterococcus faecium* CC17

バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE) と関連

Leavis HL Current Opinion in Microbiology
Volume 9, Issue 5, October 2006, Pages 454-460



薬剤耐性菌における「世界流行株」

- 多剤耐性菌の蔓延には

世界流行株・Pandemic clone が関与している？

バンコマイシン耐性腸球菌 → ***Enterococcus faecium* CC17**

多剤耐性大腸菌 → ***E. coli* O25 – ST131**

CTX-M型ESBL産生菌のpandemicに関与

多剤耐性アシネトバクター → **International Clone II
CC92、ST2**

主にMLSTと呼ばれるタイピング解析で分類

特徴 → フルオロキノロン耐性を持つ (**染色体の変異による**)
臨床的に重要な薬剤耐性遺伝子を獲得している

主に日和見病原体で問題となっている → 院内感染上の懸念

- ペスト菌が多剤耐性プラスミドを獲得した実例をもとにしたサイエンスフィクション



AND
EDICINE

Quick Guide to the
NEW NEJM.org →

CLINICAL PRACTICE
Primary Sjögren's Syndrome

PERSPECTIVE
Physician-Assisted Death for
Psychiatric Patients —
Misguided Public Policy

CASE RECORDS OF THE
MGH
Case 7-2018: A 25-Year-Old
with New-Onset Seizures

SUBSCRIBE OR RENEW →

ORIGINAL ARTICLE BRIEF REPORT

Multidrug Resistance in *Yersinia pestis* Mediated by a Transferable Plasmid

Galimand, Ph.D., Annie Guiyoule, Guy Gerbaud, Bruno Rasoamanana, M.D., Suzanne Chanteau, Ph.D., Elisabeth Carniel, M.D., Ph.D., and Patrice Cour

M Galimand et al. N Engl J Med. 1997 Sep 4;337(10):677-80.



I 合成抗菌薬と抗生物質

—人類が探った2つの道 たどりついた4つの機序

痛み・感染症 に対する薬は世界を変えた →現代の医学を支える医薬品



- 1 人々を痛みから救ったモルヒネ
- 2 手術の痛みの救世主 麻酔薬
- 3 **マラリアの特効薬 キニーネ**
- 4 薬の王様 アスピリン
- 5 日本人が貢献 アドレナリン
- 6 **世界初の抗生物質 ペニシリン**
- 7 **世界初の合成抗菌薬 サルファ剤**
- 8 糖尿病治療薬 インスリン

世界史を変えた薬

佐藤健太郎



「あの薬」がなかったら、
世界の運命は変わっていた!

- もし、コロンブスがビタミンCを知っていたら
- もし、チャーチルが感染症で急死していたら
- もし、モルヒネの構造が原子ひとつ違っていたら
世界の歴史は、全く違っていただかもしれない!

- 1 ビタミンC 海の男たちが恐れた謎の病気
- 2 **キニーネ 名君を救った特効薬**
- 3 モルヒネ 天国と地獄をもたらす物質
- 4 麻酔薬 痛みとの果てしなき闘い
- 5 **消毒薬 ゼンメルワイスとリスターの物語**
- 6 **サルバルサン 不治の性病「梅毒」の救世主**
- 7 **サルファ剤 道を切り拓いた「赤い奇跡」**
- 8 **ペニシリン 世界史を変えた「ありふれた薬」**
- 9 アスピリン 三つの世紀に君臨した医薬の王者
- 10 **エイズ治療薬 日本人が初めて創った抗HIV薬**

人類が手にした「魔法の弾丸」 **抗菌薬（抗生物質）**

不治の病（感染症）が
治る・治せる病気へ



細菌感染症 = からだの中で病原細菌が増殖して害をおよぼしている状態

抗菌薬 ヒトには無害だが、細菌には有害（増やさない、殺す）
= 選択毒性



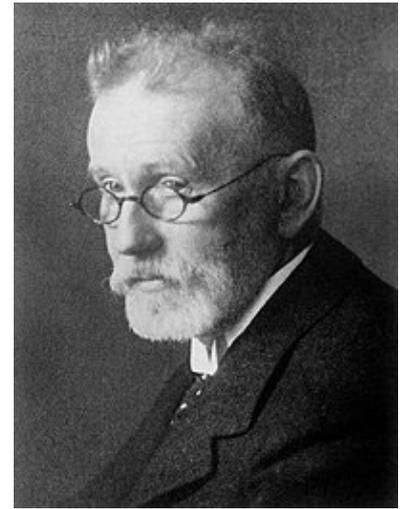
感染症治療薬の開発

ポール・エールリッヒ

(Paul Ehrlich : 1854-1915)

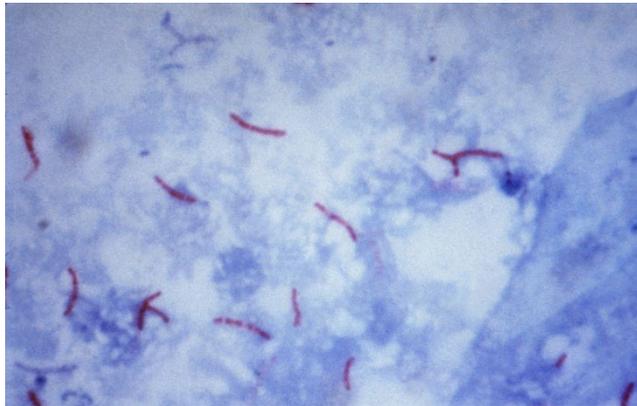
ドイツの化学者・細菌学者・免疫学者

1908年ノーベル医学・生理学賞受賞 (免疫学)



「組織の染色」→見たいものをわかりやすく染める

Ziehl-Neelsen 染色



細菌だけを染めることができるなら
細菌だけに有害な薬も作れるのでは？

化学療法 (Chemotherapy)

正常な細胞には害を与えず、疾患の原因と
なっている病原体・がん細胞だけに有害



選択毒性・魔法の弾丸 (Magic Bullet)

サルファ剤の発見ー人類が手にした「抗菌薬」という武器

19世紀半ば（1850-1860年代） ゼンメルワイス ナイチンゲール
医療における衛生管理（手洗い・消毒）の重要性
患者に病原体をつけない・うつさない

1910年代 第一次世界大戦
戦車・火器の進化→砲弾等による負傷者数増大・不衛生な戦地での紛争の長期化
戦地・野戦病院における創傷の感染症による死者増大
体内に侵入し増殖した病原体に効果のある薬の開発が求められる

1920年代になっても効果のある抗菌薬は発見されなかったが・・・
ドイツの巨大化学（染料）コンツェルンが資金提供し研究推進

最初の合成抗菌薬⇒プロントジル、のちのサルファ剤
1932年 発見（ゲルハルト・ドーマク、IGファルベン）

- 葉酸代謝阻害剤ー細菌の葉酸合成経路を阻害
- ヒトに毒性のあるサルバルサンにくらべ、優れた選択毒性
- 現在もトリメトプリムとの合剤（ST合剤）として世界中で使用されている

1939年 「プロントジルの抗菌効果の発見」によりドーマクはノーベル賞受賞⇒辞退
1947年 ノーベル賞受賞

抗生物質の発見

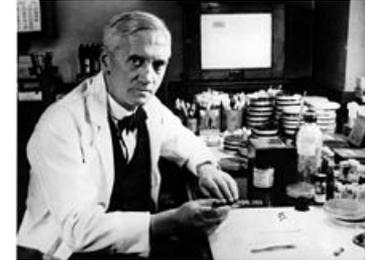
全く違うアプローチで発見された**感染症の治療薬が現在も抗菌薬の主流に**

1928年 フレミングによりペニシリン発見

ブドウ球菌を植えたシャーレの中に、青カビが混入
青カビの周辺はブドウ球菌が生えなかった

青カビ (*Penicillium*属) ⇒ Penicillin (ペニシリン)

アレクサンダー・フレミング
(1881-1955) 写真はwikipediaより



微生物は「抗生物質」を産生することで微生物同士の生存競争を戦っている

—治療薬として実用可能な精製技術が課題に

1940年 フローリーとチェインが、ペニシリンの精製・実用化に成功
“ペニシリンは2度発見された”



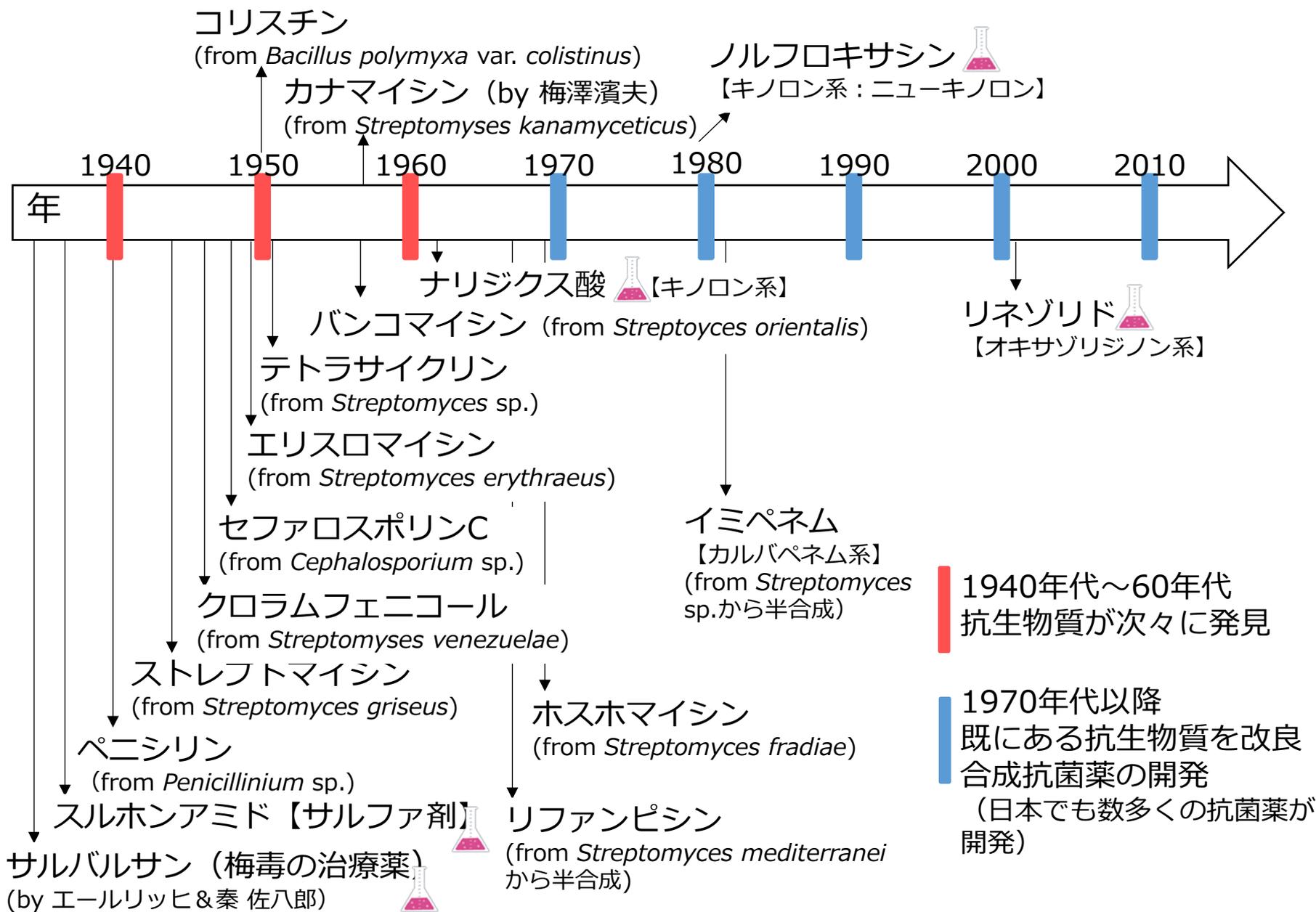
1942年 ボストン ナイトクラブでの大火災
熱傷患者の治療にペニシリンを使用し劇的な効果を立証

第2次世界大戦において連合国側の野戦病院の死亡率を
劇的に低下させた

1945年 フレミング、フローリー、チェイン ノーベル医学生理学賞を共同受賞

主な抗菌薬の開発の歴史

(発見または実用化のおおよその年)

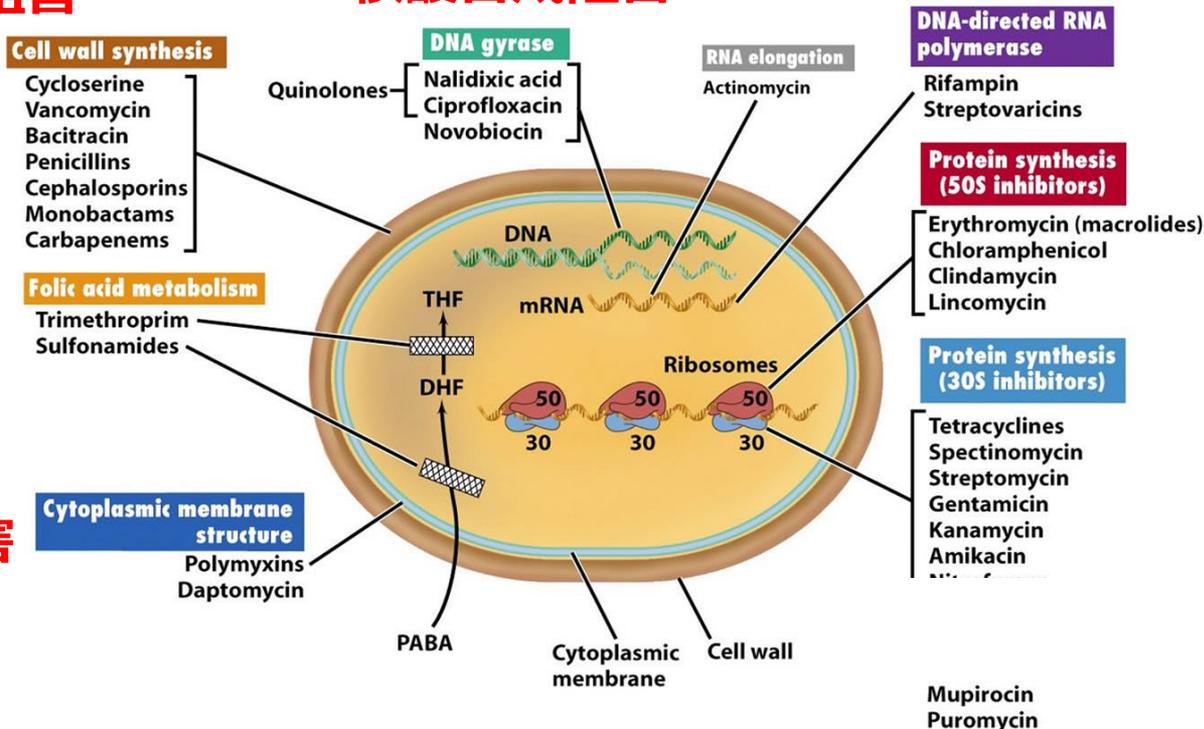


抗菌薬の作用機序

細胞壁合成阻害	細胞膜障害	蛋白合成阻害		核酸合成阻害
1. β-ラクタム系 2. グリコペプチド系 3. ホスホマイシン	1. ポリミキシンB 、コリスチン 2. リポペプチド系 (ダ プトマイシン)	30S 1. アミノグリコシド系 2. テトラサイクリン系 3. グリシルサイクリン系	50S 1. マクロライド系 2. クロラムフェニコール 3. クリンダマイシン・リン コマイシン 4. リネゾリド	1. フルオロキノロン系 2. ST合剤 (葉酸代謝)

細胞壁合成阻害

核酸合成阻害



蛋白合成阻害

細胞膜障害

ペニシリンの衝撃は世界大戦さなかの医学界を席卷

1940年代以降 世界中で「薬を作る微生物」の探索「宝探し」

+

合成抗菌薬開発の過程で蓄積された化合物の合成技術
「半合成抗生物質」

→1950年代～1970年代初頭の抗生物質開発の黄金時代へ

日本でも、

第二次世界大戦末期、1944年（昭和19年）に日本陸軍医学校と森永食品
（現：森永製菓）が共同で国産ペニシリン「碧素1号（へきそ）」を完成

終戦後、連合国側で使用されていたペニシリンの精製度の高さに衝撃

なぜ新しい抗菌薬が必要とされるのか

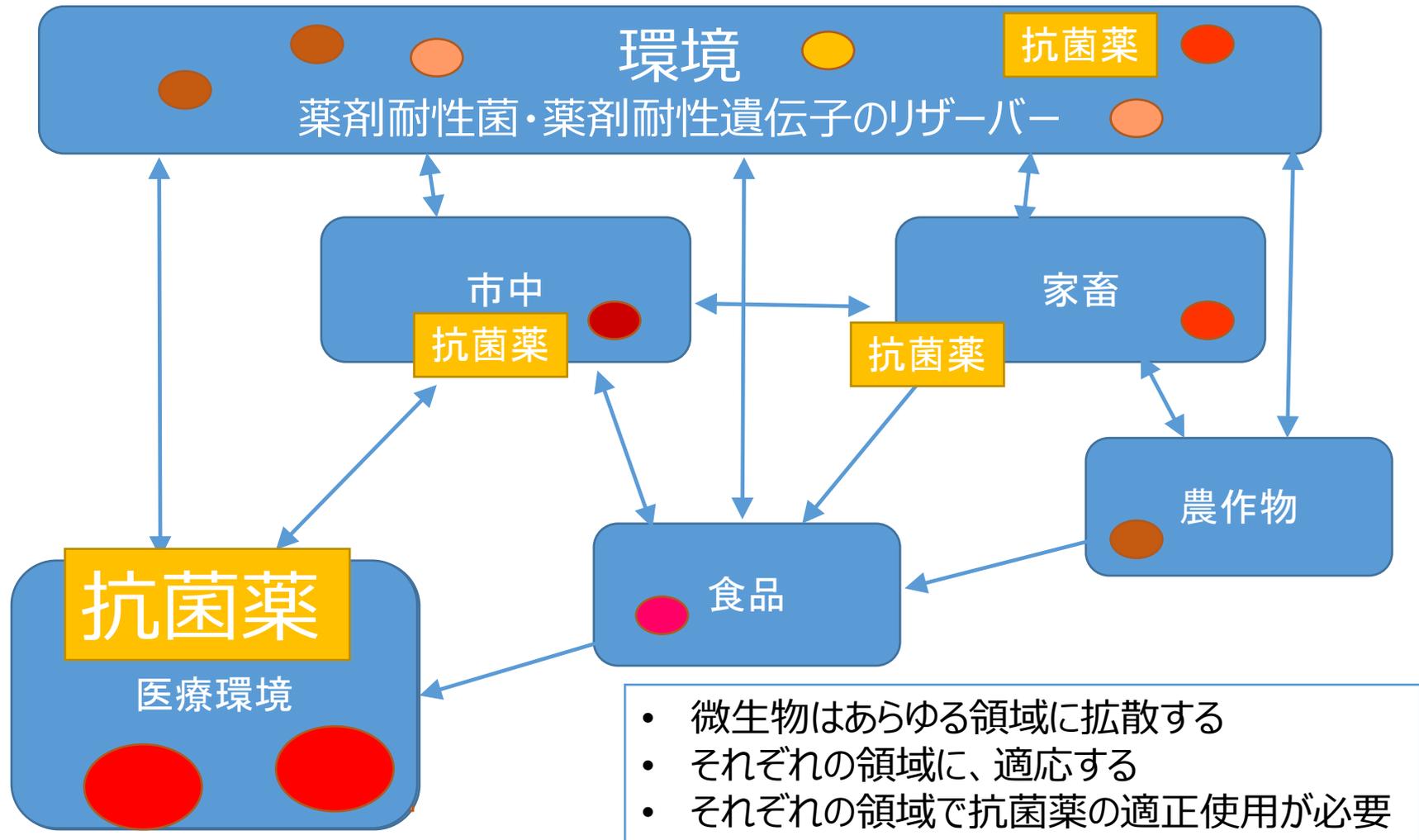
- 内服（経口投与）可能
- 安定性
- より広いスペクトラム（多種多様な病原微生物に有効）
- **薬剤耐性の克服**

III 共存を探る

果てしない闘いに疲れた人類・・・共存を目指すには？

神よ、変えることのできないものを静穏に受け入れる力を与えてください。
変えるべきものを変える勇気を、
そして、変えられないものと変えるべきものを区別する
賢さを与えてください

薬剤耐性菌はなぜ増えるのか



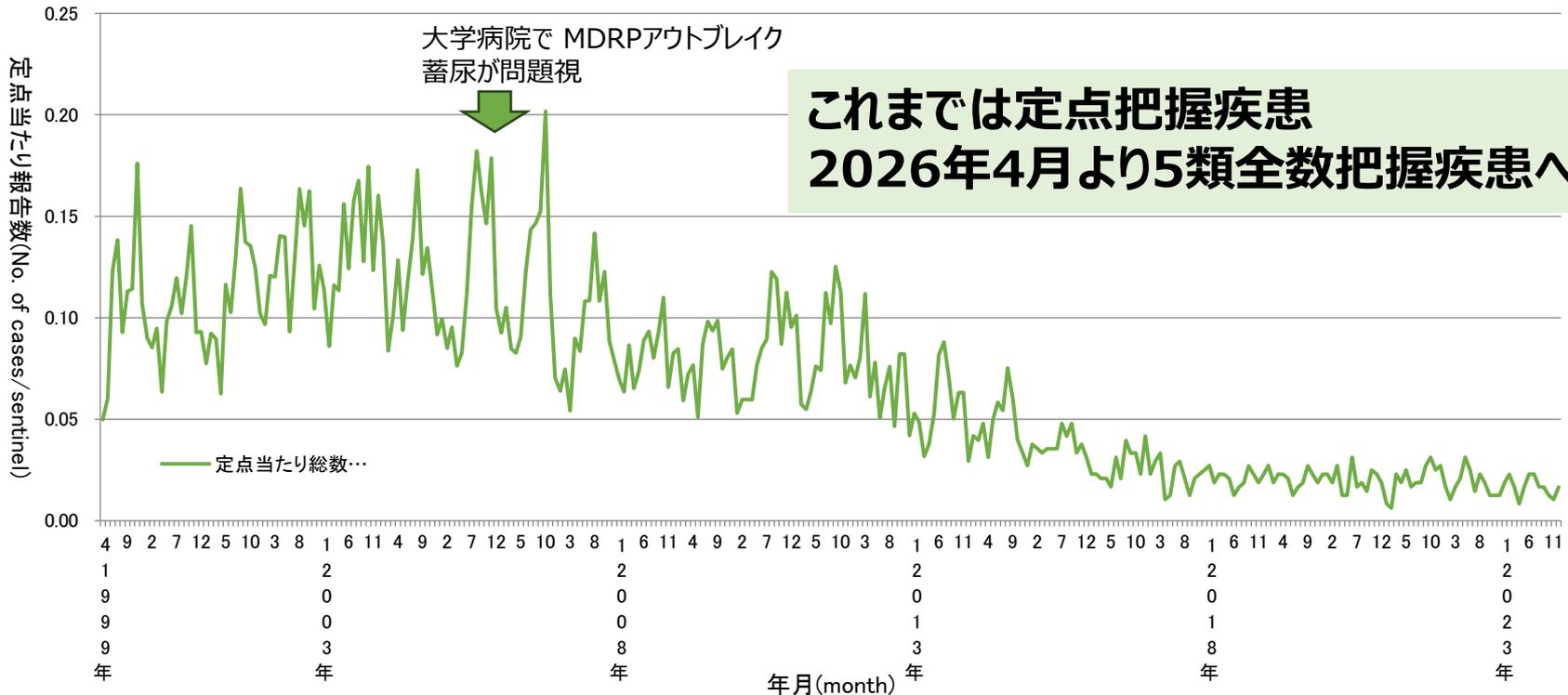
わたしたちにできること



多剤耐性緑膿菌 過去20年で最も減少した耐性菌 2000年代前半は大学病院等で複数のアウトブレイク

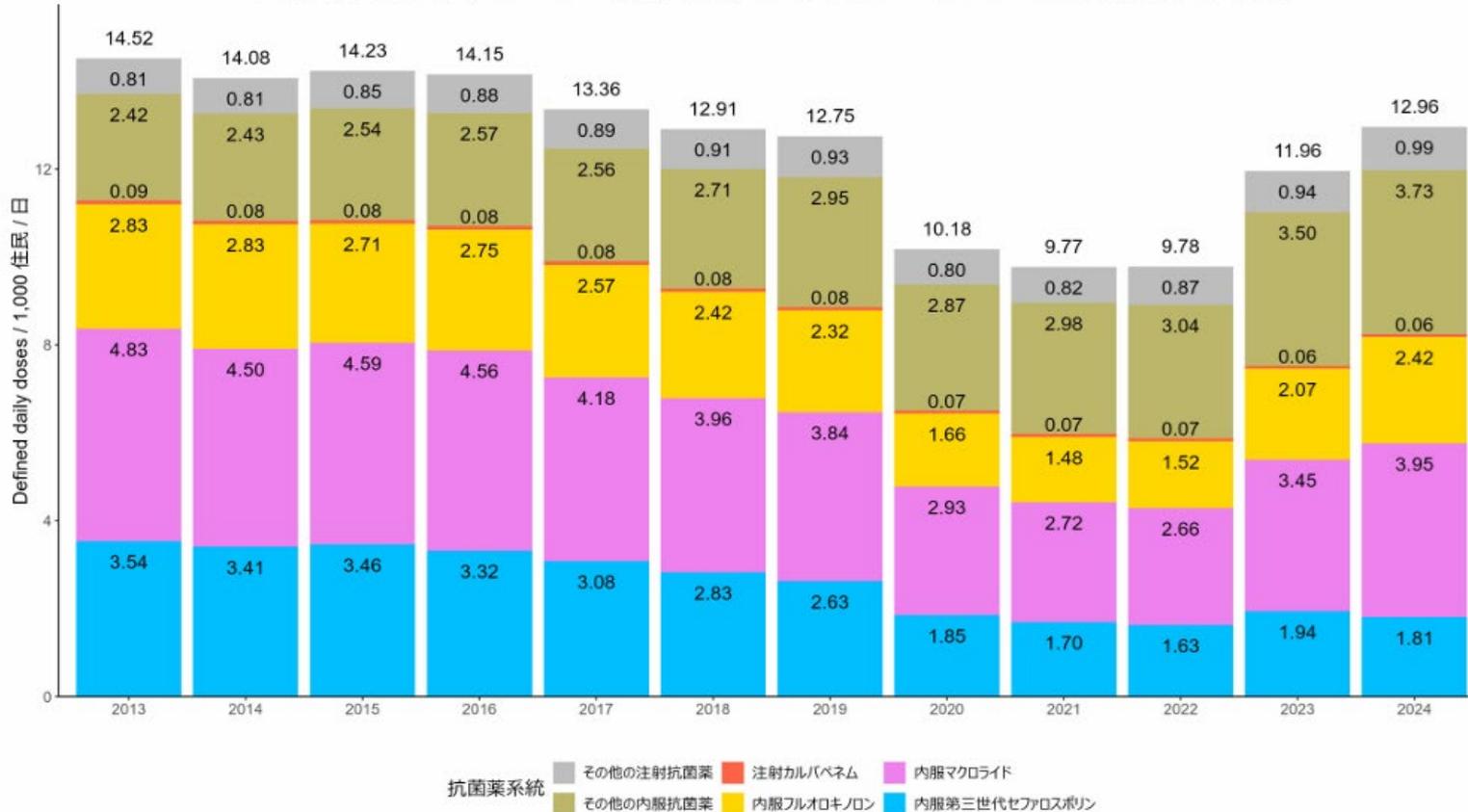
- 病院におけるディスポ製品^①の導入・排泄処理/ケア用品の向上など感染対策の向上が寄与？
- 世界的にも減少傾向

薬剤耐性緑膿菌感染症(Multi-drug-resistant *P. aeruginosa* infection)



日本で処方されている抗菌薬と対策アクションプラン

全国抗菌薬販売量推移 2013-2024 抗菌薬種類 (AMR対策アクションプラン2023-2027成果指標) による集計



抗微生物剤の使用量

	指標	2020年	2027年 (目標値) (対2020年比)
関 ヒ シ ト て に	人口千人当たりの一日抗菌薬使用量	10.4	15%減
	経口第3世代セファロスポリン系薬の人口千人当たりの一日使用量	1.93	40%減
	経口フルオロキノロン系薬の人口千人当たりの一日使用量	1.76	30%減
	経口マクロライド系薬の人口千人当たりの一日使用量	3.30	25%減
	カルバペネム系の静注抗菌薬の人口千人当たりの一日使用量 新	0.058	20%減

抗菌薬が「魔法の弾丸」であり続けるために

- 一般衛生 + 医療施設における感染対策
→耐性菌をひろめない
- 予防接種→抗菌薬が必要となる機会を減らす
- 抗菌薬の適正使用→正しい臨床診断

WHO Global Action Plan for AMR

2015

5つの戦略目標：

1. AMR認識向上
2. 監視・研究強化
3. 感染予防（IPC・衛生）
4. 抗菌薬の適正使用（人・動物）
5. 新薬・診断・ワクチンなどへの投資

2026（予定）

4つの優先戦略（2025-2035）

- 1. 感染予防（IPC+WASH+ワクチン）**
- 2. 診断・治療への普遍的アクセス+抗菌薬適正使用**
3. 監視・データ活用・研究・イノベーション
4. ガバナンス・資金確保・平等性重視

ご清聴ありがとうございました