

## 第8回研究奨励賞受賞報告

嶋崎 鉄兵

杏林大学医学部総合医療学教室

“The thoughtless person playing with penicillin treatment is morally responsible for the death of the man who succumbs to infection with the penicillin-resistant organism.”（思慮に欠けたペニシリンの乱用は、ペニシリン耐性菌によって亡くなっていく患者への道義的責任を伴う。）

この一文は、近年注目されている薬剤耐性 (Antimicrobial Resistance: AMR) 対策の根幹をなす抗菌薬適正使用の重要性を示唆する内容ですが、発言自体は古く、時を遡ること1945年、イギリスの細菌学者・ペニシリンの発見者として著名なアレクサンダー・フレミングによる物です。

抗菌薬の適正使用に関しては、Robert A. Weinsteinらが6Dの重要性を提唱しています (PMID: 27974411)。6Dとは、①Diagnosis (診断)、②Debridement/drainage (ソースコントロール) ③Drug (抗菌薬選択) ④Dose (投与量) ⑤Duration (投与期間) ⑥De-escalation (ディエスカレーション) であり、我々抗菌薬の適正使用に携わる者は、この6つのコンポーネントを確認することによって、不適切な抗菌薬使用から患者を守ることができます。

これらのAntimicrobial Stewardship Teamを中心とした、抗菌薬の適正使用に関わる取り組みにもかかわらず、薬剤耐性菌の問題は、安全な医療への大きな障壁となっています。このような歴史的背景のもと、アメリカ疾病管理予防センターでは、多剤耐性菌や*Clostridium difficile*菌の獲得、伝播に関して、腸内細菌叢にフォーカスを当てた新しい取り組みを始めています。きっかけは、Schwanらによって報告された、*Clostridium difficile*感染症に対する、糞便移植の有効性の報告 (Lancet. 1983; 2 (8354): 845. PMID: 6137662) です。健康なホストからの糞便移植によって、不健康なホストの腸内細菌叢の“治療”を行うといった発想は、従来の抗菌薬による*Clostridium difficile*菌の抑制という従前の治療とは一線を画すものでした。しかしながら、糞便移植に関しては、どのようにド

ナーを集めるか、移植にともなう感染症のリスクをどのように評価するかといった問題もあり、実行できる施設が限られているのが現状です。

これらの問題に対して、腸内細菌叢の評価を行い、*Clostridium difficile*菌に対して抑制的に働く腸内細菌群を同定、製剤化できないかという考えが生まれてきました。腸内細菌叢には、 $10^{14}$ の細菌がいるとされ、従前の培養法では正確な評価は困難です。そこで登場してきた技術が、16S rRNAをターゲットに次世代シーケンサーで核酸を増幅し、属レベルでのクラスター解析を行う方法です。以前は、環境中の細菌叢を検討するために使用されていましたが、人間にも応用され、糞便のサンプルを使用することによって、経時的な腸内細菌叢の変化や、宿主間の違いについて評価することができるようになってきたのです。

感染症の領域で、いち早く、腸内細菌叢の変化と臨床的なアウトカムを結びつける研究を行ったのが、Ying等のグループです (Clin Infect Dis. 2012 Oct 1; 55 (7): 905-914. PMID: 22718773)。顆粒球減少性発熱と菌血症の関係が、消化管内のバクテリアトランスロケーションであるという話は、以前から臨床医の間で信じられてきた内容ですが、Ying等は、94人の骨髄移植患者から、439の経時的な便サンプル採取によって、腸球菌、プロテオバクテリア属のクラスターが腸内細菌叢全体の30%を超えてくると、同菌による菌血症のリスクが上がることを証明しました。

我々は、Ying等の研究を、骨髄移植患者だけではなく、腸内細菌叢の破綻をきたしていると考えられる、非血液腫瘍患者に一般化できるかを検討しました。LTACH (long-term acute care hospital) という、主に長期の人工呼吸器管理が必要な患者のケアを行う施設をターゲットとし、506人の患者から毎週一回、計2319の直腸スワブを採取し、腸内細菌叢の解析を行いました。結果として、カルバペネム耐性腸内細菌科細菌 (Carbapenem-resistant enterobacteriaceae,

CRE) が、消化管内の細菌叢の22%を超えると、リスク比4.2 ( $P = .01$ ) と優位差をもって同菌による菌血症を生

じていることが分かりました。今後は、正常な細菌叢の評価、治療に関し、研究を進めていきたいと考えています。