

薬剤耐性の肺炎マイコプラズマについて

岡崎 則男

◆最近の肺炎マイコプラズマ感染症

肺炎マイコプラズマ（以下、肺炎マと略）は細胞壁を持たない小さな微生物で、大きさは $0.3 \mu\text{m}$ 以下です。この大きさはウイルスと細菌の中間に位置し、自己増殖する生物としては最小です。一般の細菌と同様に寒天培地や液体培地で培養することが可能ですが、培養検査は複雑で、日数（二週間以上）もかかります。最近では数時間で検査可能なPCR法が開発されて肺炎マ検査にも応用されつつあり、今後の普及が期待されています。

肺炎マは、主にヒトの呼吸器感染症の原因となります。肺炎が最も多く、この肺炎は細菌（肺炎球菌）が起すものとは少し異なることから、異型肺炎と称されています。主に4～15歳頃までの低年齢層に多い感染症で、発熱と咳を主症状とし、風邪に似た症状を呈します。適切な治療をしないと、症状が長引き、様々な合併症を引き起こし重症となることもあるようです。また、喘息を悪化させる要因となることも報告されています。

このような肺炎マ感染症の発生が最近変わってきています。本感染症は我が国においては従来4年周期で流行していましたが、1990年代に入り、その4年周期性の流行が崩れ、大きな流行も起こらなくなりました。当然、患者数も減少してきました。このようになった原因は現在明らかにされてはいませんが、肺炎マに対して優れた抗菌力を有する抗生物質、新マクロライド系薬剤が汎用されるようになったことが要因の一つではないかと考えられています。

このように、肺炎マ感染症の発生が少なくなってきたこと自体は喜ばしいことなのですが、その一方で、別の問題が生じてきました。

本感染症は上述したように子供に多い疾患とされてきたのですが、最近、成人、殊に高齢者の間で増えており、しかも重症肺炎が見られるようになってきたことが問題の一つです。理由は現在分かっていませんが、我が国では今後急激な高齢化が進むとされ、それに伴って重症例も増加するのではないかと懸念されます。

もう一つの重要な変化は、肺炎マの薬剤耐性菌が突然出現してきたことです。当所は肺炎マの培養検査および薬剤感受性検査に対応できる国内では数少ない機関の一つです。そのために、県外からも検査を依頼されることがあり、薬剤耐性菌に関する情報も他府県より豊富です。今回は、この肺炎マの薬剤耐性に関わる”ホット”な話題について簡単に記載してみます。

◆薬剤耐性肺炎マの実験的な作製

我が国における細菌感染症に対する抗生物質の使用状況から考え、当所では肺炎マの薬剤耐性菌が現れることを早くから心配していました。そこで、耐性菌が出現した時に備え、実験的に肺炎マの薬剤耐性菌を作製し、耐性菌の性質や遺伝子を調べていたのです。治療に汎用されるエリスロマイシンを使用して耐性菌を作製する実験をしたのですが、現在11株の耐性菌を作製することに成功しています。これらの耐性菌はエリスロマイシン以外のマクロライド系薬剤および類似薬剤であるリンコマイシン等の計10薬剤の全てに交差耐性を示しました。以下の記載は少し専門的になります。これらの耐性菌は生化学的性状において元の菌と全く変わりませんでした。1株（現在解析中）を除き遺伝子変異を起こしていました。タンパク合成に重要な働

きをする 23S リボゾーム RNA(23S rRNA と略)を作るための遺伝子塩基配列の 1 箇所が元の菌と違っていたのです。このような変異を点変異 (point mutation; ポイントミューテーション) と言います。肺炎マがこの変異によって薬剤耐性となることが分かったのはつい最近のことで、私たちの実験では、今まで知られていなかった点変異が見つかりました。また、23S rRNA 遺伝子に変異を起こしていなかった 1 株の耐性菌は、耐性の度合いが他の株より低く、この株については現在解析中ですが、これも新たな発見でした。

◆患者からの薬剤耐性肺炎マの検出

肺炎マの薬剤耐性化は以前から懸念されてはいましたが、現実には耐性菌が患者から検出されることは殆どありませんでした。ところが、2000 年に 1 株そして 2002 ~ 2003 年にかけて 3 株の耐性菌が札幌市内で検出されたのです。これらの薬剤耐性検査は当所で行ったのですが、検査したのは患者から検出された計 13 株の肺炎マで、上述のようにその内の計 4 株が薬剤耐性でした。これら以外にも、高知県でも耐性菌が見つかりました。最近、肺炎マ感染症の治療において、抗生物質の効きが悪い例があるとの話を聞いてはいたのですが、こんなに耐性菌が検出されるとは思っていませんでした。しかも、これらの耐性菌は、私たちが以前に実験的に作製した耐性菌と同様の遺伝子変異を起こしており、同様な薬剤耐性を示したのです。前もって肺炎マの薬剤耐性について実験していたことが大いに役に立ちました。

どのような薬剤に耐性だったかを少し詳しく記載してみます。小児の肺炎マ感染症の治療に汎用されるエリスロマイシンやジョサマイシン等の旧マクロライド系薬剤に加えてクラリスロマイシン、ロキシスロマイシンおよびアジスロマイシン等の新マクロライド系薬剤に対しても耐性を示しました。つまり、マクロライド系薬剤と呼ばれる殆どのものに耐性と言って良いと思われます。その上に、マクロライド類似薬剤で、肺炎マ感染症の治療にも使用されるリンコマイシンやクリンダマイシンにも耐性でした。

肺炎マ感染症の治療には、マクロライド系薬剤の他にテトラサイクリン系薬剤も使用され、また、ニューキノロン系薬剤も効果があるとされています。今回検出された耐性菌はこれらの薬剤には感受性でした。しかし、これらの薬剤には副作用の問題があり、小児への使用には医師が消極的なようです。従って、現在、小児の肺炎マ感染症に対する第一次選択薬剤はマクロライド系薬剤とされており、これらに対する耐性菌が出現してしまったことは問題です。

このような肺炎マの薬剤耐性菌が国内においてどの程度出現しているのか、耐性菌が肺炎マ感染症の重症化に関与するのかどうか、更に、耐性菌に感染した小児患者の対応はどうするのか等については現在明らかではありません。これらの課題を解決するため、今後の調査研究が急務と思われます。肺炎マの薬剤耐性を調べるには、培養検査をして肺炎マを検出し、その上で薬剤感受性試験を実施する必要があります。残念なことに国内でそのような検査をしている機関が極めて少ないのが現状です。このような状況から、当所の果たすべき役割は大きいと思われます。

◆今年の肺炎マ感染症発生状況

前述のように、肺炎マ感染症は従来 4 年周期で流行が繰り返されていたのですが、最近ではその周期性が崩れ、1990 年代に入ってから、地域的な流行はともかくとして、国内における大きな流行はありませんでした。しかし、国立感染症研究所の感染症情報センターでは、今年は肺炎マ感染症が例年に比べ増加しているとしています。同様な情報が当所にも県内外から届いていることから、今年は肺炎マ感染症に要注意と思われます。殊に、肺炎マの薬剤耐性化の動向が懸念され、当所においては、国立感染症研究所および国内数カ所の病院と協力し、耐性菌の実態把握、迅速検査法および蔓延化の防止等に関して、検査と研究両面から鋭意努力をしているところで

(微生物部)

食品安全基本法の制定と残留農薬基準の改正について

岸 美智子

《食の安全確保の仕組みが変わりました》

今年5月に食品安全基本法が制定されました。平成14年度は、前年のBSE(牛海綿状脳症)問題に引き続き、中国産野菜の残留農薬問題、国内の未登録農薬問題等”食の安全”への信頼を揺るがす事態が相次いで明らかになり、安全なものを安心して食べたいという消費者の声が一段と大きくなった年でした。

食品関連企業においては、信頼をとりもどす対策として、産地や生産者名等の情報を提供したり、全製造過程を遡ってたどることができるトレーサビリティシステムの導入や自主検査体制の強化が進められています。

国では『食の安全』を確保する仕組みとして、新たに食品安全基本法を制定し、食品安全委員会を発足させるとともに、食品衛生法を大幅に改正しました。

《何が変わったのか?》

食品安全基本法は、これまで生産側面と消費側面に分かれて行われていた、食品安全確保に関する施策を、総合的に推進するために制定されました。この法律により、①国民の健康保護を最優先する ②すべての供給行程で対策をとる ③健康影響は未然防止するの基本理念のもとに、枠内に示した方針に従って安全対策がとられます。

今回注目されるのは、国、地方公共団体、食品関連事業者の責務とともに消費者の役割が明記されたことです。また行政機関とは独立した食品安全委員会が設置されたことです。

食品安全委員会は、研究者により構成された生物系、化学物質系、新食品系の3つの評価チームが、科学的な健康影響評価(リスク評価)を行うとともに、施策を審議し、実施状況を監視するなど、総合的食品安全確保の中核機関となります(図1)。

これは食品の安全確保の方法として国際的にも推奨されているリスク分析手法を取り入

れたものであります。リスク分析手法においては、あるリスク(危険)に対し、図2に示すようにリスク評価(リスクアセスメント)、リスク管理(リスクマネジメント)、リスクコミュニケーションの3要素それぞれが独立して機能することが基本です。リスク評価の結果は、リスク管理機関に通知または勧告され、リスク管理機関はリスクを低減下するための対策を決定し、実施しなければなりません。リスクコミュニケーションは、すべての関係者の参加を前提とするため『国、地方公共団体及び食品関連事業者の責務並びに消費者の役割』が明記されました。

科学的な健康影響評価は、これまでも国公立研究機関、大学及び企業の研究者によって行われてきました。リスク管理を行う機関も従来と変わりません。しかし、行政から独立して、安全対策の中核となる食品安全委員会が設置されたことで、検討内容が透明化され、リスクコミュニケーションが円滑に行えるシステムができました。

食品の安全に係わるすべての人々の間で、情報及び意見の交換が活発に行われ、安全確保のレベルアップが図られることが期待されます。消費者にも意見表明の機会がありますので、情報を理解し、議論に参加することが望まれます。

《残留農薬基準はポジティブリスト方式になります》

食品衛生法が改正され、残留農薬等に係わる基準も『残留基準が設定されていない農薬は残留してはならない』というポジティブリスト方式に変更になります(平成18年度実施)。

残留基準が設定されている農薬は、平成15年5月現在で、229種であります。しかし国内で使用が認可されている農薬は約400種あり、世界中では約700種が使用されています。

食品衛生法による農薬残留基準は、法律で

使用が許可され、また使用実態が多い農薬から順次定められてきました。基準となる残留濃度の設定は、毒性評価結果に基づいて決まるADI値（一日摂取許容量）と一日平均摂取量から決定されるため、時間がかかります。世界各国から農産物が輸入されている現状では、使用されている農薬それぞれについて評価を行い、残留基準の設定を待っていたのでは、現存するかも知れないリスクの排除に間に合いません。また、これまでのように、基準の無いものは規制の対象としない制度では、リスク排除において充分とは言えません。そこで前述したようにポジティブリスト方式が採用されることになりました。

《食の安全・安心を回復するために》

食品安全基本法ができ食品衛生法が改正されても、故意または不注意により、法を逸脱する危険性は、いつでも存在します。また、安全性が確保できる基準を定めても、実際の状況を監視し、検証する手段がなければ、違反品を排除することはできません。

当所は本年6月に茅ヶ崎市へ移転し、質量分析検出器付ガスクロマトグラフィ（GC/MS）や質量分析検出器付液体クロマトグラフィ（LC/MS/MS）など新しい分析機器が導入されました。現在、平成18年から実施されるポジティブリスト方式に基づいた違反品の排除に向け、監視や摘発に使用できる分析方法の開発等準備をすすめています。

今回改正された食品衛生法では、『農薬、飼料添加物及び動物用医薬品の成分を残留基準を超えて含有する食品は、製造、輸入のみならず、加工、使用、調理、保存も販売してはならない』とされ、食品関連事業者の管理責任が、これまで以上に問われることになります。

衛生研究所でも、農薬に限らず食品に残留する化学物質を監視する事業を推進し、食品の安全を確保することで、県民の皆様安心して食生活を楽しんでいただけるよう、体制を整えたいと努力していきます。

（理化学部）

食品安全確保に係わる施策策定の基本方針

- 科学的知見に基づく健康影響評価の実施とその結果に基づく策定
- 情報及び意見の交換の促進
- 関連行政機関の密接な連携
- 試験研究体制の整備、情報収集及び教育、学習、知識、理解の振興
- 表示制度の適切な運用の確保
- 環境に及ぼす影響の配慮

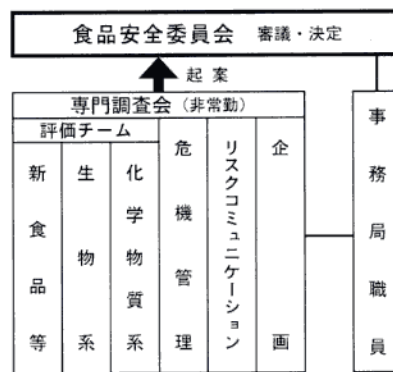


図1 食品安全委員会の組織と機能

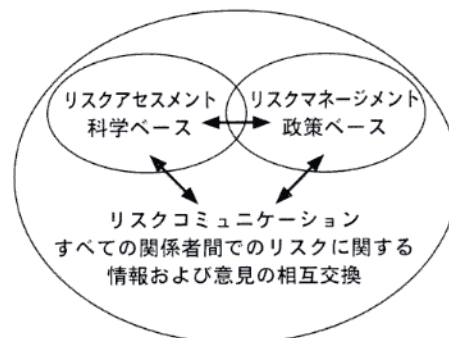


図2 リスクアナリシスの3要素とその関係 (矢印はリスクコミュニケーションを示す)

衛研ニュース No.103 平成15年9月発行
 発行所 神奈川県衛生研究所（企画情報部）
 〒253-0087 茅ヶ崎市下町屋1-3-1
 電話 (0467) 83-4400
 FAX (0467) 83-4457

R2100 古紙配合率100%再生紙を使用しています。