

水中の薬剤耐性菌による健康影響評価手法の提案

山形大学農学部 正会員 〇渡部 徹
山形大学大学院農学研究科 学生員 金谷祐里
ガジャマダ大学 非会員 PRAYOGA, Windra
山形大学農学部 正会員 浦 剣

1. はじめに

現在の広範な抗生物質の使用は、し尿、肉、魚の養殖場、そして、河川などの水環境で抗生物質耐性菌が検出される要因と考えられている。医療現場ではいずれの抗生物質も効かないスーパー耐性菌の存在が明らかとなっている中で、我々の身近な水環境に生息する耐性菌にも、もっと注意が払われるべきである。薬剤耐性菌の問題点は、感染したときに投与される抗生物質が効かないため、非耐性菌に感染した場合よりも治癒が遅れたり症状が悪化することで、患者により深刻な健康影響をもたらすことである。

現在の水中の病原微生物に関する安全性は、感染（または発症）のリスクを許容レベル以下にすることを目標に管理されている。しかし、この感染リスクの考え方には、一旦感染が成立した後の症状や、治癒の可能性は考慮されていない。感染するか否かを判別するリスクの概念を進めて、感染後の症状の重篤さを反映させた障害調整損失年（DALY）による管理も提案されているが、そこでも耐性菌に感染した場合の治癒の難しさには言及されていない。このため、耐性菌に感染したときに抗生物質が効かずに治療に時間を要することや死亡率が上昇することは DALY に反映できず、耐性菌による健康影響を過小評価する危険性がある。

本研究の目的は、PK/PD 理論にもとづく感染者の体内での薬物動態の予測により、耐性菌に感染後、治癒に至る確率やそれに必要な期間を計算することで、耐性菌による健康影響を評価する手法を開発することである。さらに、水田や海水浴場などの水環境を例に選び、実際に耐性菌を調査することで、開発した手法を用いた健康影響評価も行った。

2. 方法

2. 1 対象とする病原菌と抗生物質

本研究では腸管感染症を引き起こす代表的な種類である大腸菌と、皮膚病感染を引き起こす緑膿菌および黄色ブドウ球菌を評価対象とする。このうち、緑膿菌は健康な人間に感染することは少ないが、もともと抗菌剤が効きにくい特殊な性格を有する。黄色ブドウ球菌はヒトの上皮や創傷部に生息し、皮膚感染の頻度が高い細菌である。緑膿菌と黄色ブドウ球菌は近年、薬剤耐性率の上昇が著しく、院内感染の原因菌として問題視されている。

抗生物質については、セフェム系（第4世代セフェム）の「セフェピム」とニューキノロン系の「シプロフロキサシン」を使用することとした。前者は時間依存性抗菌薬であり、グラム陽性菌（黄色ブドウ球菌）とグラム陰性菌（緑膿菌、大腸菌）の両方をカバーしている。後者は濃度依存性抗菌薬で、グラム陰性菌のみをカバーしている。

2. 2 健康影響評価手法の考え方

上記の2種類の抗生物質を例として、時間依存性または濃度依存性の抗菌薬に関する健康影響評価手法を別々に提案する。どちらのケースでも、抗生物質を投与された患者の血中薬剤濃度の変化と、感染するであろう病原菌の MIC（最小薬剤濃度）の出現頻度分布をベースに解析を行う。

人間の体内での薬剤濃度の変化については、薬物投与量と体内薬物濃度との関係をあらわす薬物動態（PK）と、薬物濃度と効果との関係をあらわす薬力学（PD）によって決まり、この2つの理論にもとづき用法・用量と効果の関係を予測するのが PK/PD 解析である。抗菌薬の種類によって重要な PK/PD パラメータが存在しており、これらを決定し血中の薬剤濃度を予測するために、薬剤血中濃度シュミレーションソフト BMs-Pod を用いる。MIC の出現頻度分布は、対象とする水環境から分離した病原菌に対して、前述の抗生物質を用いた MIC 試験¹⁾を行うことで決定した。

最終的に、健康影響は DALY を用いて評価する。すなわち、人間が水利用の際に曝露される菌数から用量反応モデル²⁾を用いて感染リスクを計算し、それを感染者が失う健康時間 DALY に換算する。ただし、耐性

キーワード：薬剤耐性菌，感染症リスク，DALY，PK/PD 理論，水環境

住所：山形県鶴岡市若葉町 1-23, Tel: 0235-28-2907, Email: to-ru@tds1.tr.yamagata-u.ac.jp

菌に感染した場合については、非耐性菌よりも治療が困難であるため、疾病の継続時間を長くなることを考慮して DALY への換算を行う。

3. 結果及び考察

3. 1 健康影響評価手法の提案

濃度依存性抗菌薬では「血中濃度が高いほど良い」とされるため、投与した薬剤の血中濃度のパラメータとして C_{max} （最高血中濃度）を BMs-Pod で決定し（図1）、サンプリングした細菌の MIC 分布から、 $MIC > C_{max}$ となる確率 %ARB を算出する。水中の病原菌の濃度から求めた感染リスクを、この %ARB をもとに耐性菌によるリスクと非耐性菌によるリスクに分けて、それぞれ DALY を計算する。

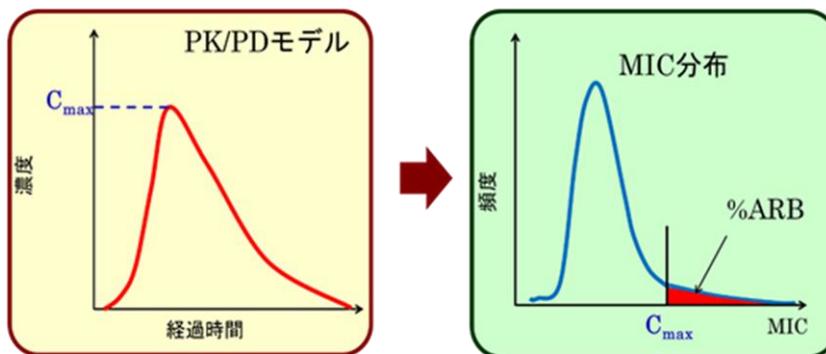
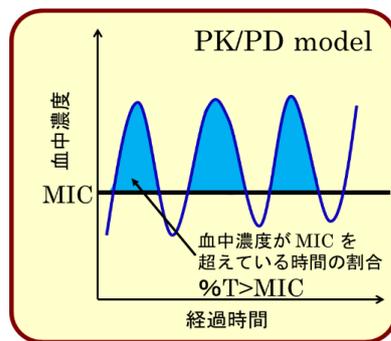


図1. 健康影響評価手法（濃度依存性抗菌薬の場合）

一方、時間依存性抗菌薬は「MIC を超える薬剤濃度が保たれている時間が長いほど良い」抗菌薬であるため、24 時間の中で抗菌薬の血中濃度が MIC を超えている時間の割合をあらわす % $T > MIC$ を BMs-Pod で決定する（図2）。そのパラメータの累積値の目標（図2の例では 180 とした）を満たすために、MIC が大きい病原菌では多くの日数を要する。そういう菌に感染すると、その日数分だけ疾病に苦しむことになる。よって、検出された菌の MIC の大小によって疾病継続時間が異なるとして DALY の算出を行った。



MIC (μg/ml)	% $T > MIC$ の累積が180を超えるまでの日数	検出頻度 (%)
0.25	1.8	30
0.5	1.8	20
1	1.8	10
2	1.9	15
4	2.4	10
8	3.0	10
16	4.2	5
32	6.7	0

図2. 健康影響評価手法（時間依存性抗菌薬の場合）

3. 2 実際の水環境への適用

表1には、山形県鶴岡市内の種々な水環境における病原菌検出の結果から算出した、水浴や水田作業によって皮膚感染症が発生するリスクを示す。ただし、この結果は水利用の後で皮膚が濡れた状態を保つことを想定しているの、皮膚をタオルで拭いたり自然に乾燥させるとリスクはもっと小さくなるはずである。

表1. 種々な水利用にともなう皮膚感染症のリスク（1回の水利用あたり）

	水浴(海域)		水浴(淡水域)		水田作業	
	海水浴場	岩場	河川水	下水処理水	有機栽培	慣行栽培
黄色ブドウ球菌	0.0033	0.016	0.0072	0.051	0.55	0.055
緑膿菌	6.2×10^{-6}	6.2×10^{-6}	0.00049	6.2×10^{-6}	0.027	0.00068

一方、水環境から分離された菌株に対する MIC の測定は、一部分析中であるが、たとえば図3に示すような結果が得られている。セフェピムは時間依存性であるため、上記の通り疾病継続時間を考慮した DALY の計算を行う。

謝辞：本研究は科学研究費補助金（26289180）を受けて実施された。

参考文献

- 1) Kanaya et al. Proceeding of International Water Industry Conference, Daegu, Korea, October 18-21, 2016
- 2) 尾田一貴, 医療薬学, 37(6), 335-344, 2011
- 3) 永山在明, 寒天平板希釈法による MIC 測定法, 『抗菌薬感受性測定法検討委員会最終報告（2007年）』

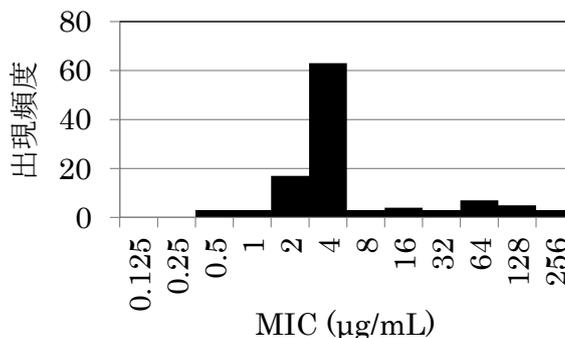


図3. 有機栽培水田の緑膿菌のセフェピムに対する MIC 分布