

気軽に読める「微生物の小話講座」

(その6 抗菌剤に耐性を持つ微生物たち)

旭川工業高等専門学校 物質化学工学科 富 横 嶽

はじめに

2009年が明けたと思いきや、気がつけば平成21年度に突入してしまいました。この間、小生は担任として初めての卒業生を送りだすための雑務（？）に追われていました。2月始めに卒業論文の提出と研究発表会の開催、2月末に卒業試験があり、3月17日は物質化学工学科5年生37名の卒業式でした。5年前は道職員でしたから、その当時の自分の仕事内容を考えると高専という環境でとても不思議な体験をしている気がします。

さて本題に入りましょう。今回は抗菌剤に耐性（抵抗性）を持った微生物たちが主役です。小生は高専での研究テーマの一つに薬剤耐性糸状菌（カビ）の調査研究を掲げています。薬剤耐性を持つことができる微生物としては黄色ブドウ球菌（細菌の仲間、イラスト1）が有名です。読者の多くの方々もご存知かと思います。そして、薬剤に耐性を持つ微生物は細菌のみではありません。カビも薬剤に耐性を持ち、ひそかに我々の身近なところでトラブルを引き起こしているのです。

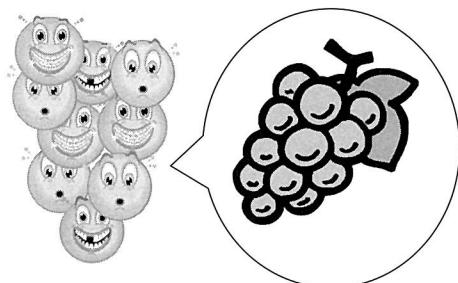


イラスト1 ブドウの房のように集まる黄色ブドウ球菌

木材産業界も薬剤利用と縁があります。例えば、製材に付くカビを防ぐための防カビ剤、建築・土木資材を長持ちさせるために使用する木材防腐剤や木材保護着色剤、キノコ栽培の栽培施設や栽培器材を消毒する環境殺菌剤などです。しかし近年ではシックハウス症候群や化学物質過敏症の顕在化によって薬剤が忌み嫌われる傾向にあります。化学を学び、そして化学を若者に伝授している小生としては薬剤利用のデメリットだけでなく、そのメリットにも一般市民の方々が関心

を寄せて欲しいと願っています。

黄色ブドウ球菌、MRSA、そして抗生物質

病院では、種々の病気を患っている患者さんたちを治療するためにペニシリンやメシチリンなどの抗生物質を使用しています。すると、それらの抗生物質に耐性を獲得したメシチリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA、メシチリンを含む複数の抗生物質に耐性を有す、イラスト2）がはびこり、入院中の患者さんである体力や免疫力の弱ったお年寄の体の中に侵入して敗血病を引き起こすなどの悪さをすることがあります。その患者さんにペニシリンやメシチリンを点滴しても治療効果は期待できません。

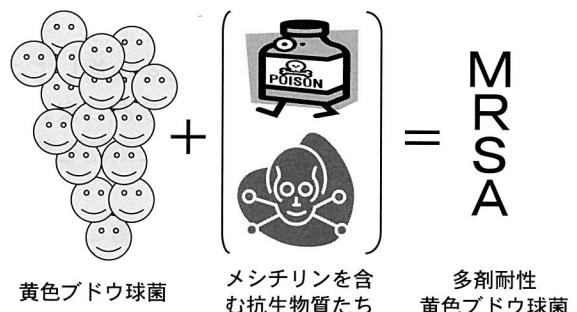


イラスト2 黄色ブドウ球菌の変身！

黄色ブドウ球菌にはもう一つの顔もあります。MRSAに変身していくなくとも彼らはヒトにとって身近な微生物であり、我々の皮膚の表面などに付着している常在細菌です。健康なヒトに悪さをすることはまず考えなくてもよいのですが、異常に数が増えるとエンテロトキシンと呼ばれる毒を作り、食中毒を引き起します。思い起こせば、2000年に一万人余りもの被害者を出した乳製品が原因の食中毒は黄色ブドウ球菌のエンテロトキシンが原因でした。このブドウ球菌は我々の頭皮や指の傷口で増殖する傾向があります。そこで、加工食品への頭髪の混入トラブルや料理ヒトの指の切り傷が忌み嫌われることになります。

抗生物質は微生物を防除する抗菌剤の仲間で、ペニシリンやストレプトマイシンが有名です。前者には人

類初の抗生物質であることの存在感、後者には結核菌を退治した輝かしい実績があります。そして、ストレプトマイシンを発見したワックスマンにより、「抗生物質とは、微生物によって生産され微生物の発育を阻止する物質」と定義されました。しかし現在では、抗生物質とそっくりに化学合成したコピー品や微生物が生産した抗生物質の一部分を人為的に改良した半合成品が幅を利かせています。

抗生物質と抗菌剤

抗生物質のほかに、殺菌剤や剝カビ剤などと呼ばれる化学合成された抗菌剤があります。身近な例としては、お風呂のカビ取りに使う次亜塩素酸ソーダです(いわゆるアルカリ性の塩素系薬剤)。消毒用エタノールも抗菌剤の仲間です。抗生物質の場合と同様で、これらの抗菌剤に対しても微生物が耐性を獲得することがあります。以下の節(キノコ栽培と環境殺菌剤)でもお話ししますが、有機化合物系の抗菌剤に耐性菌が発現する傾向があります。次亜塩素酸ソーダは無機化合物であり、耐性を持った微生物は知られていません。

薬剤を使う側としては退治したい微生物が死滅するならば抗生物質でも抗菌剤でも同じであり、そして退治される微生物からみても自分たちを攻撃してくる薬剤という意味では両者の意味に変わりありません。そして微生物たちは、可能な限り薬剤に耐性を獲得して生き延びようと努力します。

ところで、有機物化合物と無機化合物とはどのように違うかが気になりますか。これはエッセイ的な読み物ですから、あまり気にしないで先に進みましょう(イラスト3)。

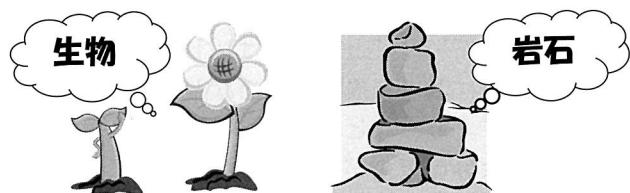


イラスト3 生物は有機化合物

抗菌剤に耐性を持つきっかけとは

微生物が抗生物質を作るのは、ヒトの病気を治したいからではありません。例えば土壤中の微生物たちが該当しますが、多種多様な微生物が存在するところで自分自身の繩張りを確保するためには、他の微生物が嫌がる物質を撒き散らす必要があります。それが抗生

物質です。必ずしもライバルの微生物たちを殺さなくともよく、自身の領土に侵入する邪魔者を追い払うことができればいいのです。一方、ヒトが抗生物質を使う目的は病気を引き起こす微生物を殺すことです。そのために、自然界に存在する濃度以上の抗生物質を使用することになります。

苛酷ないじめを受けた微生物はどうするでしょうか。死の淵まで追い込まれたら、あっさりと死んでくれるものでしょうか。もしかしたら、最後の力を振り絞って逆襲をするのではないかでしょうか。そうです…追い込まれたら死を覚悟で薬剤に立ち向かうのです。その結果として薬剤への耐性を獲得することができます。その微生物は手に入れた薬剤耐性を忘れず、その後に別の抗菌剤に出会うと新たな耐性をも手に入る可能性があります。この繰り返しによって多剤耐性微生物が誕生するのです。

キノコ栽培と環境殺菌剤

エノキタケ栽培から始まった食用キノコのノコクズ栽培では、栽培場の中を清潔に保つ必要があります。閉鎖空間(密閉ではない)に大量のキノコが生育しており、もしも病原菌が蔓延したらいわゆるパンデミック(爆発的感染)が起こる可能性があります。それを避けるために、栽培空間の物理的かつ微生物的清潔さを確保することになります。十分な掃除を行った後に、カビたちを退治するベンレートやビオガード(有機化合物のベンズイミダゾール系薬剤)、細菌たちを退治するオスバン(有機化合物の逆性洗剤)、カビと細菌まとめて退治できるイセホール(有機化合物とヨードの複合体薬剤)などが用いられています。

微生物は目に見えない微小なサイズの生物です。顕微鏡などの装置がないとその存在を確認できない不便さがあります。通常、キノコ農家に顕微鏡は装備されていません。では、栽培空間に薬剤を噴霧して殺菌処理した場合、どうやってその効果のほどを確認するのでしょうか。おそらく、信じるのみで確認はしません(できません)。きれいに掃除をし、消毒したから大丈夫と考えてキノコ栽培を再開します。でも、もしかしたら薬剤に耐性を獲得した微生物が栽培場内に蔓延しているのかも知れないので(イラスト4)。

培養途中のエノキタケ培養瓶内にアオカビが発生することが多いとか、キノコを発生中のシイタケ菌床に害菌のトリコデルマ(気軽に読める「微生物の小話講座」(その5)を参照下さい)が目立つなどのトラブルが顕在化すると、どこかおかしいのではないかと考え

えることになります。この場合、使用している抗菌剤に耐性を持ったアオカビやトリコデルマが生まれた可能性があります。この対策の第一歩は、そのアオカビやトリコデルマを捕まえて実験室に持帰り、薬剤への耐性を確認することから始まります。そして、もし耐性を持っていたら別系統の薬剤で栽培舎を殺菌するのが対策の第二歩です。実際に怪しいと感じたら、林産試験場や森づくりセンターに相談してください。コマーシャルする訳ではありませんが、タイミングが合えば小生も相談対応が可能です。

先ほど登場したベンズイミダゾール系薬剤と逆性洗剤にも耐性を持つ微生物が発現するといわれていますが、ヨード系薬剤やアルコール系薬剤（エタノールなど）には耐性菌が生じないようです。しかし、キノコ栽培においてベンズイミダゾール系薬剤はとても使い勝手が良いため（この詳細は今後の話題にしましょう）、どうしてもお世話にならざるを得ないケースがあります。

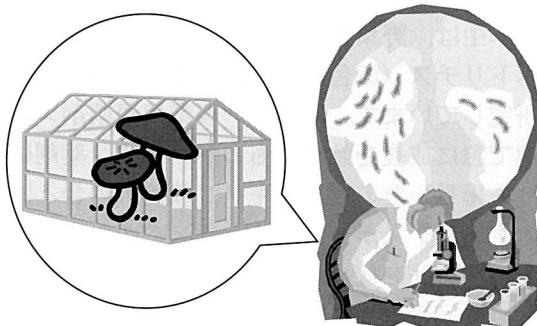


イラスト4 栽培舎に薬剤耐性菌微生物がいる・・・？

ベンズイミダゾール系薬剤に耐性を持つトリコデルマ

今から15年前になりますが、十勝地域のシイタケ栽培施設から分離したトリコデルマにベンレートの効果が認められないことに気づきました。その栽培舎ではトリコデルマ退治のためにベンレートをかなり長い間使い続けていたようでした。ベンレートを使うことでシイタケ菌床に発生するトリコデルマをゼロにすることはできませんが、トリコデルマなどが原因となるキノコの発生不良を減らすことができます。

トリコデルマがベンレートに耐性を持ってしまったら、おそらく栽培舎全体にそのトリコデルマが蔓延します。そうした況下では、ベンレートを使い続ける意味は全くありません。そして、もう一つ注目することができました。ベンレートの他にビオガードやパンマッシュ（いずれもベンズイミダゾール系薬剤、主成分の薬剤の化学構造が多少異なる）が市販されています

が、ベンレートに耐性を獲得したトリコデルマは初対面のビオガードにも耐性を示しました。これを交叉（交差）耐性と呼んでいます。海で泳げるヒトが川でも泳げることに近い現象です。

15年前に捕らえたトリコデルマは、現在も私の実験室の菌株保冷庫（冷蔵庫）の中で生きています。そして、今でもベンレートに対する耐性を持ったままです…時効はないようです。

抗菌の奥の深さとは

抗生素質は抗菌剤の一つであることを述べました。そして、MRSAが薬剤耐性菌の代表であることも示しました。ところで、抗菌とは何を示しているかをご存知でしょうか。似たような単語として、滅菌、殺菌、消毒、静菌、制菌、除菌、防腐、サニタイズ、防カビなどがあります（イラスト5）。木材産業界と木材防腐剤は関係が深いので、「防腐」に特に馴染みを感じるかと思います。抗菌には、これらの全てをひっくるめた意味があります。

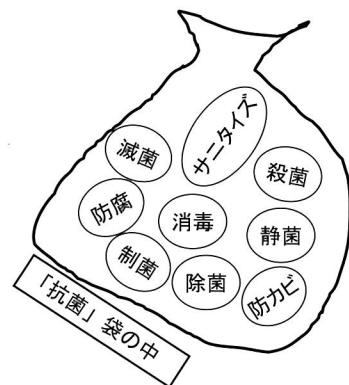


イラスト5 抗菌の守備範囲は広い！

防腐の意味ですが、食品・医薬品・化粧品・各種材料の有害微生物による劣化を防止することです。木材防腐剤であれば木材を腐朽から守るための薬剤ということになります。一方、殺菌は微生物を殺すこと、消毒は病原性微生物を死滅させること、除菌は微生物を除くこととなり、それぞれ微妙な違いがあります。注目して欲しいところは、「防腐」には防衛の意味、「殺菌」や「消毒」には攻撃の意味がある点です。上述の抗生素質や抗菌剤の利用は、微生物を攻撃するために用いました。ところが、防腐剤は微生物に攻撃を仕掛けるものではなく、追い払うことに比重が置かれています。木材を守ることができれば、必ずしも木材を腐朽させる微生物を殺す必要がないのです。

あまり効果のない防腐剤があったとしても、木材防

防腐剤に耐性を持った木材腐朽菌が顕在化した！とのニュースを目や耳にしません。もしかしたら、専守防衛に耐性菌は発現しないのかも知れません。追い払う程度でやめると微生物は抵抗しない…。

抗菌剤の攻撃ポイント

好みの異性に出会ったら、ハートを攻撃されます。では、抗菌剤は微生物のどこを攻撃するかを見てみましょう。大きく分けると、以下の4点が攻撃を受けることになります（イラスト6）。

- 1) 細胞壁の合成阻害,
- 2) 細胞膜の機能阻害,
- 3) たんぱく質の合成阻害,
- 4) 核酸（遺伝子）の合成阻害.

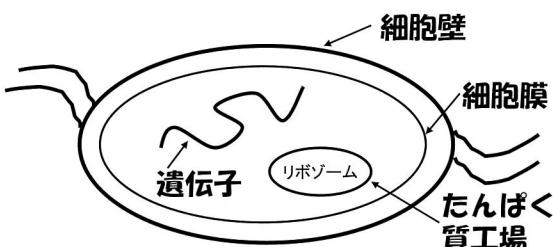


イラスト6 微生物(細菌)のからだの概略図

薬剤によって攻撃点が異なることもありますし、複数個所を攻撃する場合も考えられます。そしてヒトには細胞壁がありませんが、殆どの微生物は細胞壁を持っています。ペニシリンは細菌の細胞壁を攻撃する抗生物質でした。そのためにヒトに対する副作用が少なくなりますので、細胞壁を狙う抗菌剤は医薬品としてはとても都合がよいのです。そこで医薬品開発の研究者は、ペニシリンに耐性を示す細菌が現れるとペニシリンの構造の一部を変化させた改良型ペニシリンを開発しました。でも、やがてその細菌は新型のペニシリンにも耐性を持つようになりました。すると研究者は、メシチリンというペニシリンとややタイプの異なる抗生物質（セフェム系と呼ばれる）を発見しました。ところが、上述のようにそのメシチリンに耐性を獲得したMRSAが誕生したのです。まさに終わりのないイタチゴッコです。

薬剤耐性微生物は何故ゆえに存在するか

すでに、自然界の微生物にとっての抗生物質生産・利用の意味を述べました。裏を返せば、自然界の微生物は抗生物質を含めて、いろんな抗菌剤とどこかで出

会っている可能性があります。いやな相手でも何度か出会うたびに仲良くなる可能性があります。そのため、自然界に抗菌剤に耐性を持っている微生物が存在しても不思議ではありません。もちろん、ヒトが抗菌剤を汎用することによって耐性を持った微生物が顕在化する可能性もあります。

薬剤耐性微生物を作る

薬剤に耐性を持たない微生物に対して、人為的に耐性を持たせることが可能かを実験したことがあります。薬剤の添加濃度を低く抑えた寒天培地で微生物を育てれば、やがては耐性を獲得すると仮定しました。これも15年ほど前になりますが、トリコデルマとベンレートを用いて実験を試みました。数十株のトリコデルマを用いたところ、そのうちの1株がある日突然にベンレート入り培地で成長を始めました。DNA分析は行っていませんので遺伝的にどのような変化が生じたのか不明ですが、ベンレート耐性トリコデルマの誕生でした。

最近の小生は、野菜や花きなどに灰色かび病を引き起こすボトリチス（灰色カビ）の分布状況調査や生育条件を研究しています。すると、農業用殺菌剤入りの寒天培地で急に成長を始めるものがいます。薬剤に対する耐性を獲得したのです。キノコ栽培の場合と同様で、そのボトリチスがビニールハウスの中などに蔓延したら高価な農薬を使う意味がなさなくなり、害菌を防除したい農家の方々は困ってしまいます。このようにトリコデルマに限らず多くのカビたちが薬剤耐性を持ち、間違いなく経済的損失を引き起します。

おわりに

抗生物質や抗菌剤に限らず、種々の薬剤はヒトの生活に多くの恩恵をもたらしています。そして、その恩恵を守る工夫も不可欠です。生き物を相手にする薬剤となれば、生き物の挙動が変化すると薬剤とのバランスが崩れます。見えない微生物の動きをどのようにいち早く察知するか、医療分野に拘わらず木材産業界や農業分野においても重要な課題です。

（つづく）