



Title	微生物制御の最近の話題：公衆衛生学的視野を踏まえて
Author(s)	坂上, 吉一
Citation	makoto. 2019, 188, p. 2-7
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/85513
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

微生物制御の最近の話題

—公衆衛生学的視野を踏まえて—

元 近畿大学農学部 教授（前 日本防菌防黴学会会長）

坂 上 吉 一

はじめに

地球上には、あらゆる場所に微生物が存在する。そのうち我々が培養できるものは、全体の約1%程度である。微生物は肉眼では見えない。肉眼で見えない微生物であるが、良い微生物（人間にとって都合が良い微生物）と悪い微生物（人間にとって都合が悪い微生物）が存在し、人々の日常生活に大きな影響を与えている。人は生まれてまもなく微生物とのお付き合いがはじまり、そのお付き合いは死ぬまで続く。我々人類は微生物との関わりなくしては生活できない状況にあるのも事実である¹⁾。

微生物は人間にとって有益なものがある一方、有害なものもある。これらのものをその目的に応じて自由にその意図するところに従ってコントロール（制御）する技術を微生物制御という²⁾。

微生物制御とは、我々にとって脅威となる微生物を適切に抑える一方、我々にとって良いと思われる微生物を有効に管理することであるとも考えられる。

近年、薬剤耐性菌（AMR：Antimicrobial Resistance）の問題が、世界レベルでよりクローズアップされている。WHOの提唱するAMR対策を踏まえ、厚生労働省も種々の対

策を提示している。

抗生物質は我々の生命に脅威である感染症起因菌を制御するのに必要不可欠ではあるが、その使用方法が適正でない場合は、新たに薬剤耐性菌を生み出す温床となる怖さを秘めたものである。

今回、「微生物制御の最近の話題—公衆衛生学的視野を踏まえて—」と題して、薬剤耐性菌を視野に入れた微生物制御の現状等を最新情報を踏まえて解説する。

抗生物質耐性菌の現状と対策状況

薬剤耐性（AMR）は、国境を超えた共通課題である。2015年6月のG7ドイツElmauサミットや、2016年に日本がホストを務めたG7伊勢志摩サミット、2016年の国連総会でも取り上げられ、各国の首相レベルが対策強化へのコメントを示してきた。日本は、2016年4月に「アジアAMR東京閣僚会議」を開催し、厚生労働大臣がAMRに向けた共同声明文を発表した。同月に厚生労働省は、日本のAMRに対するアクションプラン（2016年～2020年）を発表するなど、国を挙げて対策強化を進めている³⁾。

AMR対策アクションプラン2016-2020については、表1に示す6つの目標がかかげられ

表1 薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン2016-2020の目標

目標1	国民の薬剤耐性に関する知識や理解を深め、専門職等への教育・研修を推進する。
目標2	薬剤耐性及び抗微生物剤の使用量を継続的に監視し、薬剤耐性の変化や拡大の予兆を適確に把握する。
目標3	適切な感染予防・管理の実践により、薬剤耐性微生物の拡大を阻止する。
目標4	医療、畜水産等の分野における抗微生物剤の適正な使用を推進する。
目標5	薬剤耐性の研究や、薬剤耐性微生物に対する予防・診断・治療手段を確保するための研究開発を推進する。
目標6	国際的視野で多分野と協働し、薬剤耐性対策を推進する。

ている⁴⁾。

WHOのAMRグローバルアクションプラン(2015)の5つの項目(啓発・教育、動向調査・監視、感染予防・管理、抗微生物剤の適正使用、研究開発・創薬)に、国際協力を加えた6つの項目が挙げられている。

また、薬剤耐性を防ぐための7つのポイントは、「抗菌薬の正しい知識を得る」、「抗菌薬は医師の処方箋が必要」、「医師の指示に従って服用する」、「とっておいて後で飲まない」、「抗菌薬をあげない、もらわない」、「わからないことは医師・薬剤師に相談する」、「感染症を予防する：ワクチン接種、手洗い、咳エチケット」であるとしている⁵⁾。

AMRアライアンス・ジャパン(AMR対策の推進により公衆衛生を向上させることを目的として、国内感染症関連学会、医薬品・医療機器関連企業等が2018年11月に設立した、AMR対策をマルチステークホルダーで議論するための独立したプラットフォーム)は、AMR対策に向け日本政府が果たすべき役割(政策提言)を2019年7月11日にプレスリリースしている。抗菌薬の適正使用の評価のための数値目標、産官学で連携ならびに運用可能なサーベイランスシステムの構築、および製薬企業において新規抗菌薬の研究開発を推進する資金調達方法の検討などを提示している⁶⁾。

AMRに対する提言

AMRに対する提言(見解)を述べた三瀬勝利(元 国立医薬品食品衛生研究所 副所長)の報告を以下に概説する。

2014年に発表された英国の研究者グループの報告によると、世界の薬剤耐性菌による死亡者総数は、2013年度は70万人であるが、何も対策を取らない場合、2050年には年間1,000万人に達すると述べている⁷⁻¹⁰⁾。非常に危惧する見解である。

また、医療現場での不適切な抗菌薬の乱用、家畜飼育場での飼料添加物としての抗菌薬の乱用その他の不適切な使用が、AMRの出現の温床になっていることを指摘している¹¹⁾。

一方、抗菌薬の適正使用による改善例とし

て、現在におけるクロラムフェニコールの使用例をあげている。クロラムフェニコールは、かつて耐性化に見舞われ、使用が厳しい状況に陥ったが、厳格な使用制限により、近年その使用が復活して来ている。やはり、抗菌薬の使用は「匙加減」が非常に重要であると考えられる。また、AMR対策の一つとして、ワクチンの適正使用が有効であることも述べている^{10, 11)}。

ベトナムにおける薬剤耐性菌の現状

久米田は、ベトナムの食品における薬剤耐性菌の現状を報告している¹²⁾。ターゲットの食品を食肉(鶏肉、豚肉、牛肉)と魚介類(淡水産養殖魚、エビ)とし、食品流通過程における上流のと畜場、食鳥処理場および中央卸売市場と、下流の市民に提供される直前のスーパーマーケットをサンプリング場所に選定し、330検体を収集し、検討した。その結果、ESBL/pAmpC産生大腸菌(ESBL産生大腸菌)の汚染状況や多剤耐性度については鶏肉がもっとも高いことと、スーパーマーケットでの食肉の不適切な取扱いがESBL/pAmpC産生大腸菌の増殖と交差汚染を助長していることを明らかにしている。なお、ESBL産生大腸菌については、ベトナムだけでなく、他の東南アジアの国々でもかなりの割合で、蔓延しているものと推定される。

また、関連する諸報告¹³⁻²²⁾は、地球規模課題対応国際科学技術協力プログラム(SATREPS: 薬剤耐性細菌発生機構の解明と食品管理における耐性菌モニタリングシステムの開発、主任担当者: 山本容正)の一環として実施されたものである。詳細については、各参考論文に記載されているが、参照のため、それらの概要の一部を以下に述べる。

平井¹³⁾は、「健康人の薬剤耐性菌保菌は、薬剤耐性菌のリザーバーとしても機能している可能性が高い。このことは、薬剤耐性菌の世界的な拡散に健康人の薬剤耐性菌保菌が何等かの役割を果たしている可能性を示唆する。薬剤耐性に関する取り組みは学問領域を超えたワンヘルスのアプローチが求められている。その中で、健康人の薬剤耐性菌保菌

の調査は、薬剤耐性菌の封じ込めに有益な情報をもたらすと考えられる。」と述べている。

住村^{14, 15)}は、「ベトナムにおいて、ヒトにおける多剤耐性菌への感染が院内感染だけでなく、市中感染をも含むこと、また、抗生物質の不適切な使用が薬剤耐性菌の蔓延の重要な要因となっている。」と考察している。

起橋¹⁶⁾は、「ベトナムにおいて、抗生剤使用の規制などは十分管理できていなかったと考えられることと、コールドチェーンが発達しておらず、家畜や魚が生きたまま輸送することもあり、流通時の使用の可能性も考えられた。」と述べている。

原田¹⁷⁾は、「近年、世界中で抗菌性物質が効かない薬剤耐性菌の発生・蔓延が問題となっている。特に東南アジア地域は市中健康人の薬剤耐性菌保菌率が、世界の他の地域に比べ極めて高く、難治性感染症の発生源となるリスクが大きくなっている。」と述べている。

中山¹⁸⁾は、「ベトナムの水産現場での調査で、病原菌の蔓延化の防止と病原菌の駆除のため、フルオロキノロン系、テトラサイクリン系およびSTが頻繁に使用されるが、これに連動して、大腸菌、*Bacillus*、*Vibrio*、*Klebsiella*、*Acinetobacter*と*Aeromonas*、*Pseudomonas*が、これらの抗生物質および抗菌剤に対して耐性を有する。」ことを指摘している。

日根野谷¹⁹⁾は、「ベトナムでの薬剤耐性菌問題は、決して対岸の火事ではなく、旅行者が旅行中に耐性菌に暴露され、自国に耐性菌を運んでいることも明らかにされている。」と述べている。

天然系抗菌剤の報告

—最新情報を踏まえて—

天然系抗菌剤とは、青森ヒバに含まれるヒノキチオール誘導体（ヒノキチオール、 β -ドラブリン、他）のように、自然界から得られる微生物の増殖を抑える有用な抗菌剤の総称である²³⁾。近年の天然由来成分の嗜好（流行）を踏まえて、多くの化合物が登場してきている。それらの中には、食品衛生法で食品添加物としての使用が許可されているものも

多い。天然系抗菌剤は比較的古くからの使用実績があり、使用者にとって安全・安心を認識しやすい化合物も多い。また、耐性菌の出現の報告はほとんど認められない²⁴⁾。

表2に現時点で明らかになっている天然系抗菌剤のリストを示す²⁴⁻²⁷⁾。

精油類としては、ヒノキチオール、ヒノキ油エマルジョン、ヒバ油、青森ヒバ油、青森ヒバ油サイクロデキストリン混合物、ヒバ油エマルジョン、ひのき抽出物、ひのき成分、1,8-シネオール、ヨモギ油エキス（1,8-シネオール）、ヨモギエキス、ユーカリブルタオイル（1,8-シネオール）、レモンユーカリオイル、オレンジオイル、リモネン（オレンジオイル）、グアイアズレン、タイム油、クローブ油、オレガノ抽出物および針葉樹テルペノイド類があげられる。

イソチオシアネートとしては、カラシ抽出物、天然からし成分、天然わさび成分、香辛料抽出物およびセイヨウワサビ抽出物があげられる。

ポリフェノール類は、カテキン、緑茶エキス、緑茶カテキン、緑茶乾留物、緑茶抽出物、茶抽出物、柿カテキン、柿抽出物、柿フラボノイド、フラボノイド類（植物フラボノイド、フラボン誘導体）およびシソエキスがあげられる。

キノン類は、孟宗竹乾留パウダー、竹の抽出エキスおよび柿エキスがあげられる。

糖質系（アミノ糖類系）は、キトサン、キトサン配合エマルジョン、架橋キトサン、キトサン有機酸塩、ヒドロキシプロピルキトサン、キチン・キトサン繊維およびセルロース含銅繊維があげられる。

抗生物質は、ポリリジン（ ϵ -ポリリジン）が、タンパク質は、しらこタンパク（しらこ分解物）、ラクトフェリン、ラクトフェリシンおよび米由来タンパク質・ペプチドがあげられる。

エステル類は、ウンデシル酸モノグリセリドおよびラウリシジン（ラウリルグリセロール）があげられる。

また、その他の天然物は、アロエエキス、グレープフルーツ種子抽出物、シャクヤク根

表2 主な天然系抗菌剤の分類

分類	抗菌剤名称
精油類 テルペン類 芳香族系	・ヒノキチオール、ヒノキ油エマルジョン、ヒバ油、青森ヒバ油、青森ヒバ油サイクロデキストリン混合物、ヒバ油エマルジョン、ひのき抽出物、ひのき成分 ・1,8-シネオール、ヨモギ油エキス (1,8-シネオール)、ヨモギエキス、ユーカリブルタオイル (1,8-シネオール)、レモンユーカリオイル、オレンジオイル、リモネン (オレンジオイル)、グアイアズレン、タイム油、クローブ油、オレガノ抽出物、 ・針葉樹テルペノイド類
イソチオシアネート	・カラシ抽出物、天然からし成分、天然わさび成分、香辛料抽出物、セイヨウワサビ抽出物
ポリフェノール類	・カテキン、緑茶エキス、緑茶カテキン、緑茶乾留物、緑茶抽出物、茶抽出物 ・柿カテキン、柿抽出物、柿フラボノイド ・フラボノイド類 (植物フラボノイド、フラボン誘導体) ・シソエキス
キノン類	・孟宗竹乾留パウダー、竹の抽出エキス、柿エキス
糖質系(アミノ糖類系)	・キトサン、キトサン配合エマルジョン、架橋キトサン、キトサン有機酸塩、ヒドロキシプロピルキトサン、キチン・キトサン繊維、セルロース含銅繊維
抗生物質	・ポリリジン (ϵ-ポリリジン)
タンパク質	・しらこタンパク (しらこ分解物)、ラクトフェリン、ラクトフェリシン、米由来タンパク質・ペプチド
エステル類	・ウンデシル酸モノグリセリド、ラウリシジン (ラウリルグリセロール)
その他の天然物	・アロエエキス、グレープフルーツ種子抽出物、シャクヤク根エキス、トウガラシエキス、モノ葉エキス、松抽出物、乳酸菌バクテリオシン、きのこ由来揮発性物質、麹菌由来抗菌物質 ・各種抽出物 (ウド、エゴノキ、カワラヨモギ、酵素分解ハトムギ、ホオノキ、レンギョウ、イチジク、オレガノ、クワ、シソ、ショウガ、タデ、ニンニク、ハチク、ビメンタ、ブドウ種子、プロボリス、ローズマリー、ミカン種子、ユッカフォーム)

嶋林三郎、柏田良樹：抗菌製品を創る [2] 抗菌剤の種類、特徴とその動向 (2) 天然系抗菌剤、防菌防黴, 36, 323-333 (2008) に一部加筆・改変

エキス、トウガラシエキス、モノ葉エキス、松抽出物、乳酸菌バクテリオシン、きのこ由来揮発性物質、麹菌由来抗菌物質および各種抽出物 (ウド、エゴノキ、カワラヨモギ、酵素分解ハトムギ、ホオノキ、レンギョウ、イチジク、オレガノ、クワ、シソ、ショウガ、タデ、ニンニク、ハチク、ビメンタ、ブドウ種子、プロボリス、ローズマリー、ミカン種子およびユッカフォーム) 等である。

以上述べた豊富な天然系抗菌剤を適切に使用することは、AMR対策にもある程度有効であると考えられる。

また、表2に示した天然系抗菌剤のいくつかについては、それらの抗菌剤の探索・開発等についての報告がある²⁴⁾。書面の関係もあり、以下に代表的なものを抜粋して項目のみを紹介する。

植物由来成分では、針葉樹である杉のスギテルペノイドの抗菌活性、カテキン類の抗菌

活性、植物由来の抗菌物質とハードルテクノロジーによる食中毒菌の制御等が、微生物由来物質では、麹菌由来の抗菌物質 (イーストサイジン)、乳酸菌バクテリオシンの探索と利用植物由来乳酸菌と麹菌の産生する物質による病原性微生物の制御、選択的抗菌性を有する脂肪酸の植物油からの微生物変換、キノン由来揮発性物質の植物病原菌に対する抗菌作用、その他が取り上げられている。

天然系抗菌剤と他の抗菌剤 (抗生物質) との併用効果

抗菌剤の併用効果は、抗菌剤間の相乗作用を期待したものであり、個々の抗菌剤の使用量を低減し、結果として耐性菌の出現を減らすことにつながると期待される。

主として、天然系抗菌剤と他の抗菌剤 (抗生物質) との併用効果について取り上げた自身の報告について若干述べさせていただく。

著者は、ソフォラフラボノン類と抗生物質（バンコマイシン塩酸塩とホスホマイシン）のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）に対する併用効果²⁸⁾、スリランカの固有種である*Calophyllum moonii*から分離したCalozeyloxanthoneと抗生物質（バンコマイシン塩酸塩）とのバンコマイシン耐性腸球菌（VRE）に対する併用効果²⁹⁾、*Garcinia mangostana* L.（マンゴスチン）の果皮から得られた α -マンゴスチンと抗生物質（ゲンタマイシン）のVREに対する併用効果および α -マンゴスチンとバンコマイシン塩酸塩のMRSAに対する併用効果³⁰⁾、植物より得られた天然ポリフェノールであるスチルベンオリゴマーであるgnetin Eと抗生物質（アンピシリン、ゲンタマイシン、ミノマイシン、ホスホマイシンおよびバンコマイシン塩酸塩）のMRSAおよびVREに対する併用効果³¹⁾、等を報告している。

先にも述べたが、いずれの報告においても、天然系抗菌剤と抗生物質との併用によって、一定の相乗効果を認めたことは、抗生物質そのものの使用量を低減することが可能であり、耐性菌の出現対策としては、一定の効果が期待されると考えられる。

おわりに

今回、「微生物制御の最近の話題—公衆衛生学的視野を踏まえて—」と題して、抗生物質耐性菌（AMR）に対する現状を国の動き、AMRに対する研究者の見解、ベトナムでのAMRの現状を踏まえて解説するとともに、微生物制御について、天然系抗菌剤の使用および応用例、ならびに天然系抗菌剤と抗生物質との併用効果を踏まえて解説した。

微生物の誕生は、約38億年前であり、我々人類の誕生と比べ、はるかに長い歴史があり、言ってみれば、地球上の我々の大先輩である。より正しい知識を持って、抗生物質を含めた抗菌剤を、非常に貴重な存在として、むやみに乱用することなく、より適正に使用し、微生物制御にあたることが、AMRの出現頻度を少しでも抑える点で大切である。

文献

- 1) 坂上吉一：語る、人と微生物との長い付き合い、食品機械装置（2012年10月号、巻頭言）
- 2) 芝崎 勲 著，改訂微生物制御用語辞典，p.215, 文教出版（1985）
- 3) 李 祥任、他，防菌防黴，46(4)，163-169（2018）
- 4) 薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン2016-2020
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000120172.html>
- 5) 【動画】知ろうAMR、考えようあなたのクスリ 薬剤耐性について（2017年11月）
<http://amr.ncgm.go.jp/infographics/movie.html>
- 6) 【プレスリリース】政策提言：AMRアライアンス・ジャパン 薬剤耐性（AMR）対策に向け日本政府が果たすべき役割（2019年7月11日）
<https://hgpi.org/research/amr-5.html>
- 7) Antimicrobial Resistance: Trickling a crisis for health and wealth of nations, The O' Neill Commission, UK, December, 2014
- 8) 薬剤耐性（AMR）対策アクションプラン2016-2020、平成28年6月10日
- 9) 三瀬勝利，Makoto，183号，p.2-7（2018年7月1日）
- 10) 三瀬勝利、山内一也：ガンより怖い薬剤耐性菌，集英社新書，2018年
- 11) 三瀬勝利，Makoto，186号，p.2-7（2019年4月1日）
- 12) 久米田裕子，防菌防黴，47(1)，11-20（2019）
- 13) 平井 到，防菌防黴，46(5)，197-204（2018）
- 14) 住村欣範，防菌防黴，46(7)，315-319（2018）
- 15) 住村欣範，他，防菌防黴，47(3)，103-110（2019）
- 16) 起橋雅浩，防菌防黴，46(8)，377-383（2018）
- 17) 原田和生，防菌防黴，46(10)，461-464（2018）
- 18) 中山 達，防菌防黴，46(11)，503-511（2018）

- 19) 日根野谷 淳, 防菌防黴, **46**(12), 551-560 (2018)
- 20) 長谷 篤, 他, 防菌防黴, **47**(2), 61-65 (2019)
- 21) 野田正彦, 防菌防黴, **46**(2), 69-76 (2018)
- 22) 山本容正, 防菌防黴, **46**(3), 129-133 (2018)
- 23) 稲森善彦、他, *Biological Pharmaceutical Bulletin*, **23**(8), 995-997 (2000)
- 24) 坂上吉一 (監修): 防カビ剤の開発と応用, 株式会社シーエムシー出版 (2019)
- 25) 嶋林三郎, 他, 防菌防黴, **36**(5), 323-333 (2008)
- 26) 藤本嘉明, 他: 抗菌技術と市場動向 2016, 株式会社シーエムシー出版 (2016)
- 27) 中野 幸, 防菌防黴, **47**(2), 75-82, (2019)
- 28) Y. Sakagami et al., *Letters in Applied Microbiology*, **27**(2), 98-100 (1998)
- 29) Y. Sakagami et al., *Planta Medica*, **68**(6), 541-543 (2002)
- 30) Y. Sakagami et al., *Phytomedicine*, **12**(3), 203-208 (2005)
- 31) Y. Sakagami et al., *Biocontrol Science*, **12**(1), 7-14 (2007)

