



Title	ばい菌：我々のかけがえのない味方であり、我々ヒトの一部でもある
Author(s)	三瀬, 勝利
Citation	makoto. 2019, 186, p. 2-7
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/85517
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

ば い 菌

～我々のかけがえのない味方であり、我々ヒトの一部でもある～

元国立医薬品食品衛生研究所
副 所 長 三 瀬 勝 利

多くの人たちは、我々の周辺に生息している微生物をばい菌と呼び、嫌悪しています。果たしてそうでしょうか？ 近年の研究は、ヒトと共生している微生物は極めて有用で、断じて敵視すべきではないことを示しています。言い換えれば、ばい菌という蔑称で片付けられている、我々の体の腸内や皮膚上に生息している微生物群は、我々の健康に極めて有用な役割を演じていることが明らかになっています。わが国では、ばい菌を嫌悪するあまり、行き過ぎた抗菌志向が見られますが、筆者はそれが健康上大きな弊害になっていることを指摘し、その是正を強く求めたいと思っています。なお、本文の内容は、筆者が昨年、クリーンテクノロジー誌に発表した論説¹⁾と重複しており、一般向けに書き直したものとともいえます。

1. 抗菌薬が効かなくなり、新しいタイプの難治性疾患が急増してきた

近年、臨床医の人たちの間で憂慮されている深刻な二つの問題があります。即ち：

深刻な問題①. 抗菌薬が効かない薬剤耐性菌（以下、AMRと略す）が蔓延し、感染症の治療に著しい障害になっていること。我々の周辺はAMRだらけになっている。

深刻な問題②. 前世紀の前半まではほとんど見られなかった、肥満、喘息、アレルギー、自己免疫疾患などの難治性疾患が急増しており、その対策が急務になっていること。その1例として、自己免疫疾患として有名な潰瘍性大腸炎の患者数の推移を示す図1を掲げておきます。本図からも容易に分かるように、近年、潰瘍性大腸炎の患者が急増しています。

実はこれら二つの深刻な問題は、同じ原因によって引き起こされています。それ故に、

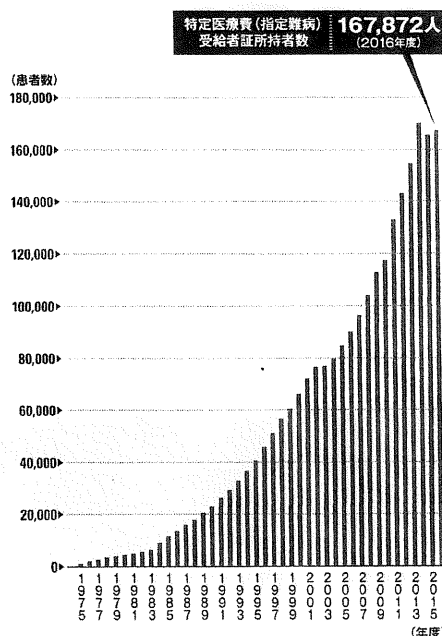


図1. 潰瘍性大腸炎の年度別患者数の推移

厚生労働省資料を基に作成。三瀬勝利、山内一也：がんより怖い薬剤耐性菌、集英社、2018年より。

理論上は原因を断てば、二つの深刻な問題は同時に回避できると考えられますが、実際には非常に難しい問題が山積しているのです。二つの深刻な問題の実態を最初に紹介します。

2. 我々の周辺はAMRで包囲されている

1940年代初めに、Oxford大学のグループによるペニシリンの再発見と臨床応用が契機となり、それまで猖獗を極めていた肺炎や下痢症などの細菌感染症の死亡数は激減したことはよく知られた事実です。このペニシリンの臨床応用が切っ掛けになり、ストレプトマイシンやセファロスポリンなどの優れた抗菌薬が、カビや放線菌から次々と発見・臨床応用され、結核を含む多くの細菌感染症が大幅に制御されました。これは化学療法の大きな勝利であり、ペニシリンの発見者Flemingたち

にノーベル医学賞が授与されています。

ところが、この貴重な抗菌薬を見境もなく乱用したことが原因となり、今やいろいろな病原菌で抗菌薬が効かないAMRだらけになり、感染症の治療に暗影が投げかけられています。1例を挙げると、肺炎を起こす菌に抗菌薬が効かないAMRが多くなったこともあり、肺炎の死亡数が増加し、我が国では年間十数万人が肺炎で死亡しています（図2）。肺炎の死亡数は今後も増加することはあれ、減少することはないでしょう。世界レベルで見ると、多剤耐性結核菌の急増も深刻化しており、世界中で180万人以上の人たちが結核で死亡しています。こちらの方も、今後増加しそうです。

有名な話ですが、イギリスの研究者グループの調査研究では、このままの状況が改められないと、2050年にはAMRによる世界の感染症の死亡者総数は1000万人に達すると予想されています²⁾。現在の世界のがん死亡者総数が850万人ですから、1000万人という数が如何に膨大な数であるかが分かります。また2017年の春には、WHOも警戒を要する12種類のAMRを挙げて注意を喚起しています。そこに含まれる代表的なAMRとしては、緑膿菌、エンテロバクター、アシネトバクター、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）、淋菌、赤痢菌やサルモネラなどが含まれます。これら

のAMRに感染した場合、効果のある抗菌薬が少ないために、患者は長期間の入院生活を余儀なくされ、死亡するリスクも高くなります。AMRの蔓延を招いた原因はいつに、抗菌薬の乱用にあります。

3. なぜ新奇の難治性疾患が急増したのか？

繰り返しになりますが、近年は過去には目立たなかった難治性疾患の患者が増加しています。例えば今から半世紀前には、スギの花粉アレルギーは話題に上ることすらありませんでした。しかし、今や日本人の半数近くはスギ花粉アレルギー患者になっており、春先の病院の耳鼻咽喉科は患者であふれています。小児ぜんそくや極端な肥満患者も見かけることも多くなりました。半世紀前に比べると、潰瘍性大腸炎だけでなく、クローン病の患者数も数十倍に増加しています。

こうした事態に至った原因は工業化に伴う環境汚染であると考える人もいますが、これまでの汚染対策の成果が出ている現在、原因を環境汚染に求めることは難しいでしょう。逆に抗菌薬や消毒薬の大量使用による「行き過ぎた清潔志向が原因ではないか」という見解が説得力を持ってきました。そうした中で、2000年に、Science誌にノーベル賞科学者Lederbergによって、画期的な仮説が提唱され、世界中の話題をさらうことになりました。

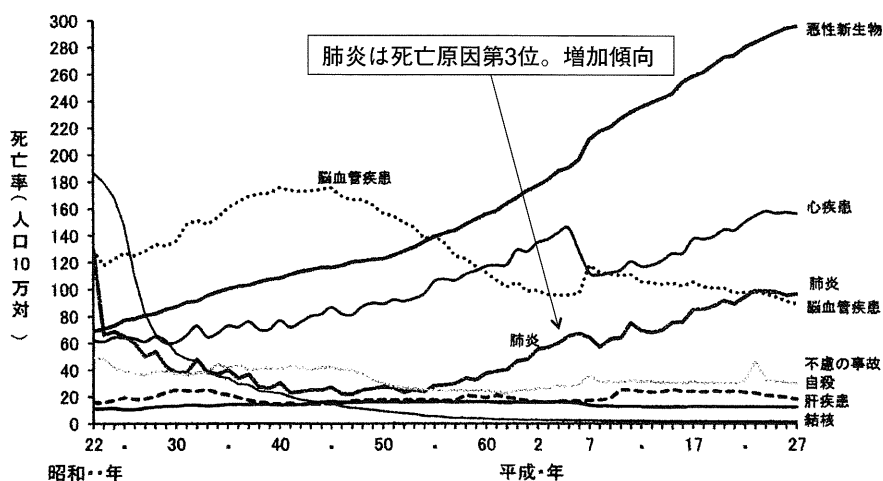


図2. 我が国における主要な死亡原因の推移と肺炎の死亡数の増加

近年、我が国では、肺炎の死亡者数の増加が目立っている。平成23（2011）年には肺炎の死亡者総数は年間12万人を突破し、脳血管疾患を凌駕した（厚生労働省統計情報部のデータによる）。

た³⁾。Lederbergは細菌における接合や形質導入の発見者として、遺伝学の発展に大きな寄与を為ただけでなく、免疫学や宇宙生物学の分野でも立派な業績を残した偉大な科学者です。

Lederbergは深い思索を通じて、抗菌薬や消毒薬の乱用が、共に上記二つの深刻な医療問題の原因であるという結論に達しました。抗菌薬などを大量に使用すれば、感受性菌は殺滅され、抗菌薬に抵抗できるAMRのみが選択され、優勢になることは自然の成り行きです。「第一の深刻な問題の原因は抗菌薬の乱用である」という見解は否定しようありません。しかし、第二の深刻な問題、即ち、抗菌薬の乱用がなぜ肥満、アレルギー、難治性腸疾患などの患者を増やしたかの説明は一筋縄にはいきません。天才Lederbergは思いもよらぬエレガントな仮説を用意していました。それは「人間は、ヒトとヒトに共生している微生物とが分かちがたく結びついた複合生物のようなものだ」というものです。言い換えれば、「人間は、ヒトとヒトに共生しているばい菌から成るキメラ生物である」という仮説です。

ヒトの体には多数の微生物が共生しています。例えば口腔には100億、小腸には1兆、大腸には特に多く100兆、皮膚には1兆というように。Lederbergによれば、これら共生微生物は、何百万年という人類の長い歴史を通じてヒトと一体化しつつあり、人間はヒトとこれらの共生微生物からなる1種の複合生物(キメラ生物)と見なすことも可能だとしているのです。「我々が、あのばい菌と同一化した生物である」という御宣託は、あまり愉快のものではありませんが、Lederbergの仮説は極めて魅力的で、説得力があるものです。

ヒトを含む真核生物の細胞には、ミトコンドリアのような固有のDNAを含む器官が存在します。このミトコンドリアの祖先は原核生物で、真核生物との長い共生期間の間に、真核生物細胞に取り込まれたものとされています。現在のヒトと腸内などの共生微生物との関係は、丁度ミトコンドリアの先祖の細菌が、長い期間をかけて真核生物細胞の一

部になる中間過程に似た状態にあるというのがLederbergの見解で、極めて説得力があります。そして、我々と共生し、半ば一体化している微生物の中で、アレルギーや肥満などを抑えてくれている善玉菌が抗菌薬の乱用によって失われてしまったことが、新しい難治性疾患の増加原因となったのではないかとLederbergは推測しているのです。

4. ヒトの一部である共生微生物は我々に絶大な恩恵を与えられる

では具体的に、我々の一部にもなっている微生物群は、我々にどのような恩恵を与えてくれているのが問題になります。現在では、多くの状況証拠から、我々と長年に渡って共生している微生物群は、我々に下記のような絶大な恩恵を与えていると推定されています^{4, 5)}。

①共生微生物は腸内の粘膜層などの感染を受けやすい場所を占拠するとともに、抗菌物質を産生することで、外部から侵入してくる病原微生物の感染防御の役割を果たしている。

②腸内細菌叢を形成している微生物は我々から栄養を得ているが、同時に食物を消化し、ビタミンなどの栄養素を与えてくれる。

③腸内細菌叢を形成する微生物は、ヒトの免疫を強化してくれる。

④多様な共生微生物の中には肥満、喘息、アレルギー、難治性腸疾患などを抑えてくれる善玉菌が存在し、これらの病気の発症を抑えてくれている。

上記の事項のうちで、①-③はLederbergの論文が発表された当時(2000年)は、腸内細菌叢の研究者たちには、既に受け入れられていたものです。①の共生微生物が病原微生物の感染のバリアー(防波堤)として重要な役割を果たしていることは、以下の実験事実からも正しいと結論づけられています。即ち、ネズミチフス菌はヒトにも食中毒を起こす悪名高い細菌ですが、マウスに感染して高熱や腸出血などの致命的疾患を引き起こします。しかし、100個程度のネズミチフス菌をマウスに飲ませても、マウスの腸内に共生している細菌叢がバリアーとしての役割を果たしているため、腸管粘膜に達することが出来

ず、そのまま排出されマウスは安泰です。一方、ネズミチフス菌を飲ませる前に、強力な抗菌薬で予め、共生細菌叢の多くを死滅させておくと、バリアーがなくなるために100個程度のネズミチフス菌を飲ませても感染が成立し、マウスは死亡します（図3）。我々人間も抗菌薬の投与を受けた直後には、下痢を起こすことがあります。これは感染防御をしてくれている我々の腸内に生息している共生微生物が死滅するので、外来の病原微生物の感染を受けやすくなっているためです。

なお、③の腸内細菌叢を形成する微生物がヒトの免疫を強化してくれることも、動物実験の結果から正しいと考えられます。現在は多くの研究所の動物実験室には、完全に微生物に汚染されていない、所謂無菌マウスが飼育されています。無菌マウスの免疫力は極めて弱く、少数の病原菌に感染させても簡単に死亡します。一方、通常のマウスは多数の共生微生物を抱え、免疫が強化されているために、少数の微生物感染で死亡することはありません。人間でも共生微生物群はヒトの免疫の強化に関係していると考えられます。

問題の④に関しては、Lederbergの論文が発表されて以降、間接的な実験データから、多様な共生微生物の中で、肥満、喘息、各種アレルギーなどの疾患を抑えてくれている善玉菌が存在するのではないかという報告が増加し、その探索が始まっているところです。単一の菌種というよりも、複数の菌種が助け

合って、病気の発症を抑えていることが多いようです。例えば、潰瘍性大腸炎の患者では、多くのケースで、共生微生物の種の多様性に欠けていますが、健常人の糞便中の共生微生物を患者の大腸内に投与することで（その中に潰瘍性大腸炎の発症を抑える微生物が存在することを期待している）、大腸炎の症状に良化が見られたという報告も出されています。この療法は健常人の糞便を溶解し、煩雑物などを除去し、安全性を確認した上で、チューブを使って、患者の小腸に流し込みます。現在は疾患ごとに、病気の発症抑制に関係していると思われる微生物種を確定する研究に精力が注がれ、その臨床応用が期待されています^{6,7)}。

5. 細菌は多彩な抗菌薬を無力化するやり口を備えている

細菌は実に多彩なやり口を通じて、抗菌薬が効く感受性菌からAMRに変身することが分かっています。突然変異でAMRになることもあります。極めて低頻度（百万個から十億個に1個）です。問題なのは、いろいろな遺伝子受け渡し機構を通じて、AMR遺伝子の拡散が高頻度で起こることです。ここではまず、AMRが抗菌薬を無力化するやり口について紹介します。やり口は3種類のパターンに大別されます⁸⁾。

①抗菌薬の活性を直接奪うやり方。抗菌薬を破壊するやり方と、破壊はしないが抗菌薬

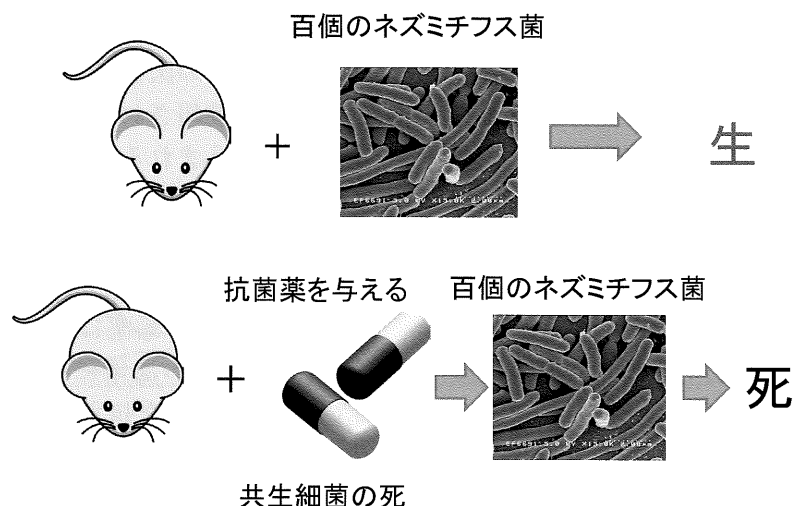


図3. 腸内の共生細菌が外部感染の防波堤になっている

に余計なものをくっ付けて活力を奪うやり方があります。

②抗菌薬の攻撃を受ける細菌の脆弱な部分を変異させるやり方。こちらの方も2種類の変異—質的変異と量的変異—があります。前者では脆弱部分の構造を変えて攻撃を凌ぎ、後者では標的となる物質を大量に作って数の上で優位に立ち、抗菌薬の作用をやり過ぎしてしまうのです。

③細菌自体が、抗菌薬の細菌内部への透過性を変えてしまうやり方。抗菌薬の細菌内部への流入を阻止するやり方と、もう一つは流入してきた抗菌薬を特殊なポンプを使って素早く汲み出すやり方があります。前者の代表が院内感染の原因として悪名高いバイオフィルムの形成で、細菌が抗菌薬の存在をキャッチすると、共同で化学物質を出しあって細菌の周囲を膜状物質（バイオフィルム）で覆ってしまいます。抗菌薬はバイオフィルムの内部には入れないので、内部にいる細菌は安泰です。一方、流入してきた抗菌薬を素早く汲み出す方式も、多くのAMRに見られる方式です。相手を選ばず多種類の抗菌薬や消毒薬を汲み出してしまうために、多剤耐性になることが多い、極めて厄介な耐性機構です。悪いことには、今日、われわれが遭遇するAMRは上記の耐性機構を複数持ったものが多くなり、それだけ耐性が強化されています。

こうした薬剤耐性機構に関与する遺伝子が水平伝達によって、頻繁に感受性菌に移され、新たなAMRが誕生しているのです。細菌の遺伝子受け渡し機構には3種類のものがあります。耐性遺伝子DNAそのものが、別の種類の微生物に直接取り込まれ、新しい形質を獲得することを『形質転換』と呼んでいます。その他に、先のLederbergが発見した『接合』と『形質導入』があります。接合は文字通り、細菌がくっつきあって遺伝子を受け渡す機構で、形質導入はファージ（細菌性ウイルスの総称）を介して遺伝子が受け渡される機構です。抗菌薬耐性遺伝子の拡散には、接合が最も重要な役割を負っているようです。抗菌薬耐性遺伝子を持つ接合性プラスミド（プラスミドは細胞性遺伝因子の総称）が存在す

る場合、短時間のうちに周囲の感受性菌の大半がAMRになることがしばしば起こります。耐性遺伝子の誕生は決して稀な出来事ではなく、頻繁に起こっているのです。こうした多彩な能力を兼ね備えているAMRに対して、見境もなく抗菌薬や消毒薬を浴びせかけることは、完全に有害無益です。

6. 抗菌薬は貴重品として、大切に使用しなければならない

再三述べてきたように、AMRを蔓延させたものも、新奇の難治性疾患を急増させたものも、抗菌薬や消毒薬の乱用なのです。もう少し抗菌薬を貴重品として、慎重に使用していれば、こうした事態は避けられたはずでした。以下に代表的な乱用例を掲げておきます。

①医療現場での不適切な抗菌薬の乱用：現在でも、ウイルス性の風邪の治療に抗菌薬が使用されていますが、抗菌薬はウイルス性の風邪やインフルエンザには効果がありません。AMRを増加させ、我々の貴重な一部である内なる仲間を意味もなく殺滅させるだけです。風邪患者などへの抗菌薬の投与は、肺炎の発症予防のためという弁明も聞かれますが、「65歳以下の健常人患者への抗菌薬の予防投与は無効」という説得力のある研究結果も出ています。

②抗菌薬はウシやブタなどの家畜飼育場でも飼料添加物として乱用されています。家畜の病気を予防する目的ではなく、抗菌薬を若い家畜に飼料添加物として加えてやると、大型の家畜に育つからです。このため、家畜飼育場では、ヒトの医療に使用される以上に大量の抗菌薬が使用され、耐性菌が生産され、医療現場に持ち込まれるという災害が起こっています。少なくとも、医療に使用される抗菌薬や、それに似たものには、家畜飼育場や養魚場での使用に強い規制をかける必要があります。

③抗菌薬や消毒薬は抗菌製品にも使用され、AMR生産の温床になっています。感染症の予防に有効な抗菌製品は歓迎されますが、いかがわしいものが沢山あります。例えば、2017年には米国食品医薬品庁は、トリクロサンを含む抗菌石鹸などはAMRを増やす

リスクはあるが、抗菌効果は疑わしいとして、使用禁止処置を取っています。医療関係者や大規模食品工場での抗菌製品の使用は不可欠ですが、患者などを抱えていない一般家庭では、抗菌製品を使用するメリットはありません。最近、テレビで塩素系の消毒剤を含む噴霧剤がウイルスを殺し、インフルエンザを予防するというコマーシャルが出ていました。しかし、消毒剤には選択毒性がなく、ウイルスを殺滅する濃度に晒されると、人の方も打撃を受けます。健康災害が起こらないかと心配です。

ある講演会で筆者が「抗菌薬の乱用で、AMRの増加し抗菌薬が効かなくなっている。抗菌薬は貴重品として使用してもらいたい」と訴えた時に、「AMRの増加で、有効な抗菌薬が少なくなっているのであれば、科学の力を総動員して新しい抗菌薬を開発すれば良いではないか。問題はない」という反論が出されたことがあります。ごもっともなご意見ですが、近年は新しい抗菌薬の開発が難しくなっているのです。即ち、前世紀の終わりごろから、新たに開発された抗菌薬の種類は激減しています。この事実は石油資源と同様、人類が利用できる抗菌薬の種類は無限ではなく、限りがあることを示唆しています。

いささか悲しい状況を述べてきましたが、救いは残されています。それはクロラムフェニコール（CM）耐性菌の推移の歴史です。CMは1950年代には赤痢の特効薬として汎用されてきましたが、使用量の増加とともに、大半がCM耐性菌になってしまいました。相前後して、CMは造血組織に悪影響を与えるなどの副作用が問題になり、1975年には使用禁止となりました。その後、日本で分離される赤痢菌の中で、CM耐性菌の割合が激減しました。この事実は我々に大きな希望を与えてくれます。ある抗菌薬がAMRだらけになっても、長期間の使用を中断すると、その抗菌薬は効果を取り戻してくるのです（短期間では無理）。理由は、AMRは抗菌薬を破壊する酵素を作ったり、抗菌薬の標的になる脆弱部分をカバーするために、エネルギーを消費しなければなりません。AMRの性質は抗菌薬

が存在しないところでは無駄働きになり、全てのエネルギーを子孫の繁栄に利用できる感受性菌に、生存競争で後れを取ってしまうためです。AMRといえども生きていくのは大変なのです。

関連して、ある抗菌薬がAMRだらけになったにしても、各国が連合して長期間の使用禁止処置を講ずれば、やがて効果を取り戻す可能性があります。良い抗菌薬は各国が貴重品として使用していけば、抗菌薬の効果は長持ちできるのです。問題なのは、我が国における行き過ぎた抗菌志向です。ばい菌と軽蔑されている微生物も、我々と共生しているそれは、我々に多大の恩恵を与えてくれています。抗菌薬を生産したり、健康に良い発酵食品を作ってくれるものもいます。サルモネラやインフルエンザなどがもたらす害悪が故に、一律に微生物を敵視する行為は有害無益です。特に我々と共生している「ばい菌」に対しては、我々を構成している一部として、大切にしていかなければなりません。

【参考文献】

- 1) 三瀬勝利：ばい菌とカビ＝行き過ぎた抗菌社会の災害＝クリーンテクノロジー 28, 25-30, 2018.
- 2) Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for health and welfare of nations. The O' Neill Commission, UK, 2014.
- 3) Lederberg, J.: Infectious history. Science 288, 287-293, 2000.
- 4) 大野博司、服部正平編：常在細菌叢が操るヒトの健康と疾患。実験医学、増刊、2014.
- 5) マーティン・J・ブレイザー著、山本太郎訳：失われてゆく、我々の内なる細菌。みすず書房、2015.
- 6) アランナ・コリン著、矢野真千子訳：貴方の体は9割が細菌。河出書房新社、2016.
- 7) エド・ヨン著、安部恵子訳：世界は細菌にあふれ、人は細菌によって生かされる。柏書房、2017.
- 8) 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.