



2014年10月29日放送

「MRSA腸炎はあるのか？」

神戸大学病院 感染症内科教授
岩田 健太郎

MRSA腸炎の歴史

きょうはこのMRSA腸炎は本当にあるのかという、多少刺激的なタイトルでお話しようと思います。MRSA腸炎は抗菌薬関連下痢症の一つで、抗菌薬治療をおこなっている患者さんが下痢をし、下痢をした患者さんの便を培養するとMRSAが検出される。これがMRSA腸炎であると長く認識されてきました。

これは、1980年代の後半頃、ちょうど日本がMRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）の感染症に苦しみ出したのと、同じ時期によく見られるようになりました。特に外科領域、手術後の予防的抗菌薬をずっと使っているときに、発熱、下痢が見られ、そしてMRSAが検出されるということで、非常に騒がれたわけです。1990年代ぐらいにかけて、たくさんの報告論文が出版されました。ただ、非常に不思議なことに、このMRSA腸炎という現象は、日本以外からはほとんど報告がされませんでした。そして、日本でも1990年代後半になると、だんだん報告数も減ってきて、21世紀になると、ほとんど臨床的な報告が見られなくなり、また医療機関でもなかなか観察されなくなってしまったという事実があります。

MRSA腸炎の歴史

- 1980年代後半から術後合併症として日本から相次ぐ報告
- 諸外国からは報告ほとんどなし
- そのうち、廃れてしまった。

問題は、なぜか？という質問

問題は、じゃあなぜそうなのかということです。なぜ日本でだけMRSA腸炎が観察されたのか、なぜ外国では認められなかったのか。そしてなぜ、その日本でも観察されなくなったのか。こういった発想が大事になります。

我々医師は、あまりこの「なぜ」という質問をしない傾向にあります。小学校に入学してから大学を卒業する、医師国家試験を受ける、そして医師として活躍する、いずれも教育において、この「なぜ」と問う機会というのがあまりありませんでした。どちらかという、質問に答えるほうでした。先生に質問されて答える、テストで質問されて答える、入試で質問されて答え、国家試験で質問されて答えるという、質問に答える技量において我々は非常に高い訓練を受けていました。ですので、医師というのは非常に質問に大量に迅速に、そして正確に答えると、そういう技量にかけては非常に高いものを持っていると考えられますが、質問をするという側に立つということを比較的苦手としています。どちらかという、質問をするというのは、知性に劣るといふ偏見を持ちがちです。わからない、わからないと言うわけですから。しかし、孔子が、「如何せん、如何せんと言わざる者、(そのような者は)我、これを如何ともしがたし」「どうしてだろう、どうしてだろうと聞かない弟子は、私はどうすることもできないんだよ」と言ったように、むしろどうしてだろうという問う気持ちこそが知性の証、ソクラテスの無知の知ということになるわけです。

原因菌はいかにして原因菌か

MRSAが見つかって、腸炎が起きたということがなぜ日本でだけ観察されたのだろうかということを一生懸命考えてみる必要があるわけです。

抗菌薬関連下痢症というのは、なかなか証明するのが難しいわけです。我々はその感染微生物を見つけて、それが感染症の原因であると、そのように証明するというのを一生懸命やってくるわけです。

古典的にはロベルト・コッホというドイツの微生物学者が、コッホの原則というものを打ち出しました。これは炭疽菌 (*Bacillus anthracis*) というグラム陽性菌を用いて動物実験を繰り返し、その動物に再現性のある感染症を起こし、またそこから炭疽菌を抽出して、さらに別の動物にも炭疽という病気を起こしているということで、炭疽菌こそが炭疽という病気の原因であることを証明した、非常に有名なコッホの原則があります。しかしながら、腸の中は無菌状態ではありませんので、そこから病原体が見つかったというだけでは、それが病気の原因であると断じることはできないわけです。

原因菌は、いかにして原因菌か？

- コッホの原則が有名
- しかし、適用できないこともある。
- 腸炎の原因は、いかにして腸炎の原因か

ところが、21世紀になって、腸内細菌科に属するグラム陰性菌 *Klebsiella oxytoca* が *Clostridium difficile* と、既に抗菌薬関連下痢症の原因だとわかっている嫌気性菌同様に、抗菌薬関連の出血性の腸炎を起こすことが判明しました。これは、Högenauer たちが、この *Klebsiella* を患者から抽出し、動物実験、病理学的な検証と、非常に厳密

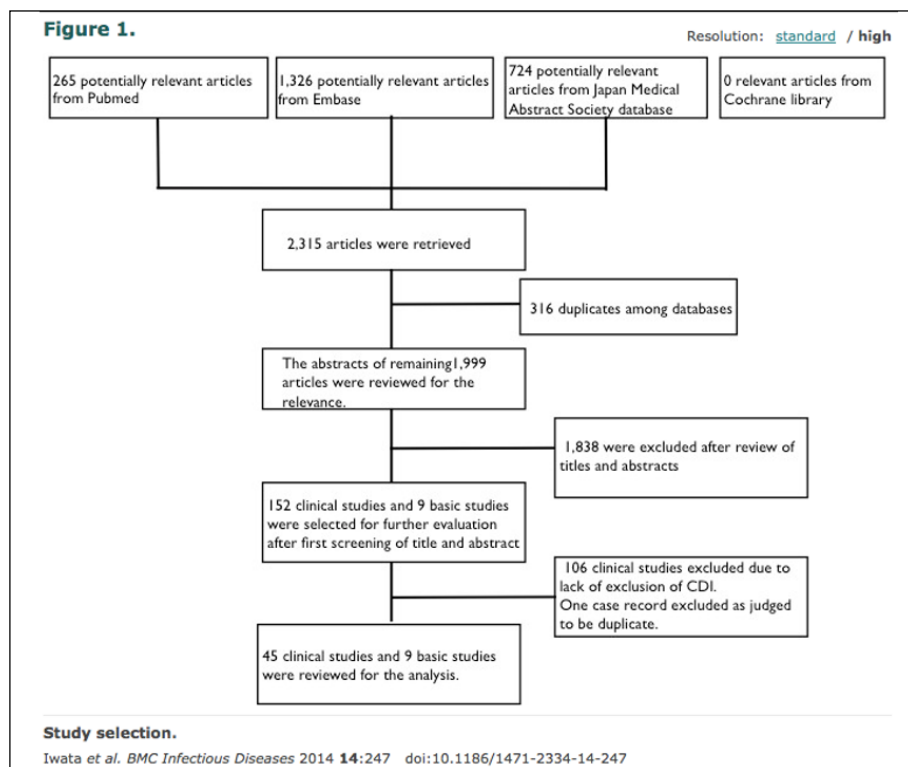
な手続を踏んで、これが抗菌薬関連下痢症の原因であることを証明しました。これは臨床医学的には非常にレベルの高い雑誌であるニューイングランドジャーナルに発表されました (Högenauer C et al. *Klebsiella oxytoca* as a causative organism of antibiotic-associated hemorrhagic colitis. *N Engl J Med.* 2006 Dec;355(23):2418–26)。

非存在証明の困難さ

MRSA腸炎も似たような形でその存在証明ができないかということで、我々は研究をしてみました。具体的には、システマティックレビューと呼ばれる網羅的な文献検索をして、MRSA腸炎と名前のつく文献を、和文、英文、あるいはその他の言語で徹底的に、網羅的に検索して、そこからデータを抽出して、MRSA腸炎は本当にあるのかを探し出しました。Pub Med や医中誌などのデータベースを駆使して、1999 件の論文を見つけました。

そして、MRSA腸炎と思われていても、実は *Clostridium difficile* (偽膜性腸炎) の可能性もあるわけです。 *Clostridium difficile* infection (以下 CDI) と最近では言いますがけれども、これは非常に培養するのが難しいと言われていて、特殊な培地を使わないと見つからないわけです。したがって、一般便培養では生えないことも多い。そうすると、抗菌薬を使っていると、当然耐性菌が選択される。 *Clostridium difficile* は一般培地では生えにくい。そこにMRSAが培養されるということで、CDIがMRSA腸炎と勘違いされてしまうという現象が起こり得るわけです。したがって、MRSA腸炎が本当にMRSA腸炎というためには、このCDIを完全に除外していないといけません。ここでのことになるわけです。

そこで、我々はこのCDIを完全に除外した臨床の症例報告もしくは症例シリーズというものを網羅的に探して、その2000件近くの論文の中から抽出したわけです (Iwata K et al. A



systematic review for pursuing the presence of antibiotic associated enterocolitis caused by methicillin resistant Staphylococcus aureus. BMC Infectious Diseases. 2014 May 9;14(1):247)。

すると、2000 件近くあった臨床的な報告の中で、なんとこのCDIをきちっと除外している、除外しようと試みた論文は45件しかなかったわけです。つまり、ほとんどがCDIとの区別をきちっとせずに、MRSA腸炎であると名づけていたわけです。

その45件のstudyも、厳密に見てみると、本当にMRSAが腸炎の原因であることを証明するに至った論文は一つもなく、例えばその毒素産生や、病理学的検証などが不十分であることがわかりました。

結論としては、MRSA腸炎が本当に存在するというのを証明した論文というのは一つも存在しないことがわかりました。もちろん、この非存在証明というのは非常に困難でして、論文がないということが、その現象が存在しないということと同一でないことは事実です。したがって、MRSA腸炎という現象を証明した論文がなくても、もしかしたら抗菌薬関連性下痢症としてのMRSA腸炎というのは存在するかもしれません。しかしながら、1980年代の終わりから1990年代に日本で見られた現象のほとんどは、恐らくはCDIの勘違いであり、大多数のMRSA腸炎と呼ばれたものは、MRSA腸炎ではなかったのではないかということは、示唆されるわけです。

現在でも、微生物を見つけることを、病気という現象の原因であるという勘違いはしょっちゅう起きています。例えばのどの培養をして、これが風邪の原因であるという勘違いを起こす、そういったことはよく見られていて、抗菌薬の乱用などにもつながっています。また、その抗菌薬を使用して病気が治ると、その微生物に効いたのだという勘違いもよく見られる現象です。

例えば、MRSA腸炎にはしばしばバンコマイシン散が投与されていましたが、これはCDIの治療薬でもあったわけです。風邪の患者さん、風邪の原因はウイルスですから抗菌薬は効かないのですが、抗菌薬が用いられると、患者さんは治るというので、抗菌薬の効果であるという勘違いは現在でもよく見られる現象です。このような勘違いをしないためにも、微生物が見つかるということと、患者さんが病気をしているという、その現象とのパラレルな動きをきちっと見きわめて、その微生物が本当に原因なのか、そうでないのかを虚心坦懐にわからない、わからないと言って、簡単に結論をつけずに、簡単に答えを出さずに考え続けると、そして問い続けるということが、恐らく今の日本の臨床医学会においては一番欠けている大きな問題だと思います。これこそが、真の臨床的な知性であるとも考えます。

結論

- 非存在証明はほぼ不可能
- しかし、(いわゆる)MRSA腸炎の報告はほとんどガセだったのだろう。
- 過去の失敗から学ばないと、未来はない。

おわりに

1950年においては、医学知識がふえて倍の量になるまで50年かかりました。そのような時代には、たくさん勉強してたくさん物を知っていれば臨床ができると言われたわけですが、2020年になると、これが2カ月ちょっとに短縮されると言われています。すなわち我々は、知っていることより知らないことのほうがはるかに多い、そういう時代に生きる医者になるわけです。そういう時代には、わかることよりわからないことを大事にするという観点で物を見ることが重要です。そのことを、MRSA腸炎という現象は我々に教えてくれたのでした。