



2015年11月18日放送

「イミペネム感性/メロペネム耐性腸内細菌科細菌の現状と問題点」

広島大学大学院 細菌学教授
菅井 基行

CRE と CPE

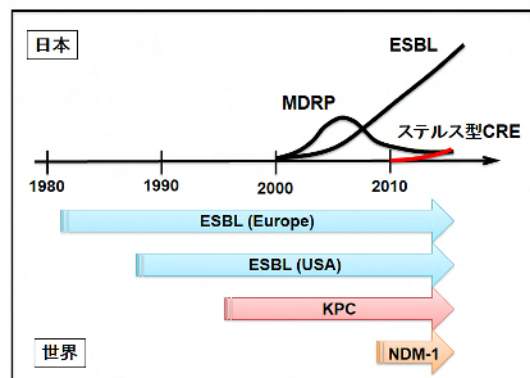
今、世界は新たな耐性菌の時代を迎えていると言われています。米国 CDC 所長のトムフリーデンや英国のメディカルオフィサー マダム サリーデーヴィスが相次いで耐性菌の脅威についてパブリックコメントを出しました。抗生物質が効かない耐性菌が増加していて、世界が一丸となってこれに対処しないと我々は抗生物質がまだない昔の時代に逆戻りしてしまうと警鐘をならしています。

その耐性菌の中でも最も大きな関心事は CRE と呼ばれる耐性菌です。CRE とは Carbapenem resistant enterobacteriaceae カルバペネム耐性腸内細菌科細菌のことです。腸内細菌科細菌というのはブドウ糖を発酵するグラム陰性菌のグループでしばしば腸内細菌と混同されますが、腸内には通常 1%以下しか存在しません。

この CRE の中でも特にカルバペネムを分解してしまう酵素カルバペネマーゼを産生するものを carbapenemase producing Enterobacteriaceae カルバペネマーゼ産生腸内細菌科細菌、略して CPE と呼んでいます。

世界的には 1980 年代から基質拡張型 β -ラクタマーゼ、これは β -ラクタムの中でもペニシリン系、セフェム系の第 1 から第 3、4 世代までの幅広い基質を分解することができる β -ラクタマーゼで、ESBL と呼びますが、この ESBL を産生する腸内細菌科細菌が増加してきています。わが国では 2000 年頃から急速に増えだしました(図 1)。この ESBL 産生菌による感染症の治療にはもっぱらカルバペ

図 1



ネムが使われてきました。これはカルバペネムがESBLに分解されないため、ESBL産生菌を殺菌できるからです。

このカルバペネムに抵抗性を示す腸内細菌科細菌がCREということになります。世界的にはCREは大問題になっており、最初にご紹介したように大統領が声明を出すまでになっていますが、わが国では今まであまり大きな問題とされておらず、どことなく対岸の火事のようなイメージを持っていました。

今回は、実はわが国でもCREが、密かに気がつかないうちに出現しだしていることをお示しし、中でも最も高頻度に見られるCPEであるイミペネム感性メロペネム耐性腸内細菌科細菌についてその現状と問題点についてお話しいたします。

IMP-6産生ステルス型CPE

まず最初に、私どもが2009年に経験した変わったβ-ラクタム薬感受性を示す腸内細菌科細菌について紹介していきたいと思います。症例は70歳男性で入院中に嚥下性肺炎を併発し、急激な病態悪化

を招きました。敗血症ショックのために集中治療室管理となりましたが、人工呼吸導入後2日後に亡くなりました。血液培養および気管内吸引痰から肺炎桿菌が検出されました。この肺炎桿菌はイミペネム感受性である以外はその他のβ-ラクタム薬全てに耐性という

図2

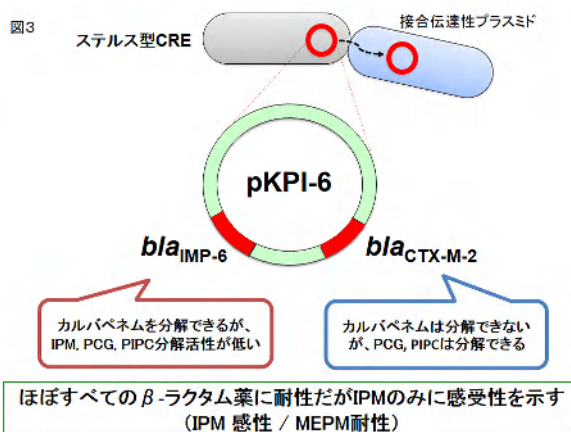
ABPC	>16	R	CCL	>16	R	PIPC/TA Z	<16	S
PIPC	>64	R	CPDX	>4	R	GM	4	S
CEZ	>16	R	FMOX	32	R	AMK	<4	S
CTM	>16	R	AZT	>16	R	MINO	>8	R
CTX	>32	R	IPM	1	S	FOM	16	I
CAZ	16	I	MEPM	>8	R	LVFX	>4	R
CPR	>16	R	FRPM	>4	R	CPFEX	>2	R
CZOP	>16	R	CVA/AMPC	16	I	ST	<2	S
CMZ	>32	R	SBT/CPZ	>32	R	Colistin	8	R

特徴的な性質を示し(図2)、その結果が判明した直後に使用していたメロペネムをやめてイミペネムに変更しましたが無効でした。この肺炎桿菌からアイエムピー型メタローβ-ラクタマーゼIMP-6が検出されました。メタローβ-ラクタマーゼはわが国に多いカルバペネマーゼで、カルバペネムをはじめ、ほとんどすべてのβ-ラクタムを分解することができる酵素です。すなわちこの肺炎桿菌はIMP-6を産生するCPEでした。

IMP-6は、イミペネムの分解活性が低下しているため、同じカルバペネム系薬でありながらメロペネムとイミペネムに対する分解活性が異なります。このためカルバペネムの薬剤感受性スクリーニングにイミペネムを用いるとイミペネムに1μg/ml以下の低いMICを呈し、カルバペネム感受性と判断されてしまい、臨床的に治療効果のない抗菌薬を投与してしまう危険性があります。またIMP-6産生株は株によってはイミペネムもメロペネムも感受性と判断されるものもありました。私どもはこのような性質を示す株をステルス型と呼ぶことにしました。ステルスとは航空機やミサイルがレーダーで発見されないようにすることを言いますが、臨床検査で検査の目をくぐり抜ける

可能性があることを意味しています。ステルス型はしかし、実際の臨床現場でカルバペネムを使用しても耐性となり効果を得ることができません。

その後、このステルス型の菌からIMP-6 遺伝子を持つ接合伝達型のプラスミド pKPI-6 が同定されました(図3)。このプラスミドはPCGやPIPCを分解するESBL CTX-M-2 遺伝子も保有していました。この結果、この株がイミペネム以外のほぼすべてのβ-ラクタム薬に耐性を示す理由が明らかになりました。



2014年、西日本の病院でIMP-6産生ステルス型CPEによる大規模なアウトブレイクが起こりました。Klebsiella 属以外の腸内細菌科細菌に属する多くの菌種からも同様なステルス型CPEが分離され、それらはすべてpKPI-6あるいはそれと類似のプラスミドを保有することが示されました。pKPI-6は広く腸内細菌科細菌に伝達する性質を持っていますが特に*K. pneumoniae*、大腸菌に高い伝達性を示します。

検査

つぎに検査ですが、IMP-6型メタローβ-ラクタマーゼ産生CPEは感染症法施行規則に基づくカットオフ値、CLSI ブレイクポイントに基づくカットオフ値を下回るMIC値をとるものが多いので(図4)、スクリーニングの段階で如何に耐性菌を見出すかが最も重要なポイントになります。

図4

MIC	1	2	4	8	16	32 μg/ml
CLSI M100-S22	S	I	R	R	R	R
CLSI M100-S19	S	S	S	I	R	R
EUCAST	S	S	I	R	R	R
SCREEN CUT OFF (EUCAST)						
CRE (5類感染症)						
IMP-6 Kp CRE						
IMP-6 Ko CRE						
IMP-6 Ec CRE						

・我が国で出現しているCPEは肺炎桿菌(Kp)、*Klebsiella oxytoca* (Ko)、大腸菌(Ec)他、様々な菌種が見られるが、その多くはIMP MIC≤1で現在の基準ではS(感性)と判定され、CREとみなされない。

感受性検査のスクリーニングでは第3世代セファロsporin系薬剤(CAZセフトジジム、CMZセフメタゾール)に耐性を示した場合、あるいはイミペネムとメロペネムのいずれかあるいは両方に対するMICが1μg/ml以上の場合はメタローβ-ラクタマーゼ産生を疑い、メタローβ-ラクタマーゼの確認検査を行うことが望まれます。

メタローβ-ラクタマーゼ産生株の検出にはSMAを含有したディスク、メタローβ-ラクタマーゼSMA(栄研化学)を用いたdouble disk synergy test (DDST)、mercaptoacetic acid、dipicolinic acidを用いたドライプレート'栄研' DPDI(栄研化学)、基質試薬HMRZ-86、mercaptpropionic acidを用いたシカベータテストI/MBL(関東化学)が用いられます。

治療

つぎに治療です。メタローβ-ラクタマーゼ産生 CPE 感染により臨床症状を伴う場合は抗菌薬治療を行い、症状を伴わないコロナイゼーションの場合、抗菌薬治療は原則行いません。メタローβ-ラクタマーゼ単独産生株は AZT アズトレオナムの MIC が感受性を示すことが多いのですが、症例対照研究で AZT アズトレオナムの有効性が検証された例はありません。基本的には全てのβ-ラクタム薬は単剤使用ができないと考えるべきです。またメタローβ-ラクタマーゼ遺伝子は多くの場合、プラスミド上に存在し、インテグロン構造にあるため、他の薬剤耐性遺伝子を同時に保有している可能性が高いです。したがって感受性試験の結果を踏まえて抗菌薬の選択をする必要があります。

ステルス型 CPE の場合、検査結果でイミペネムやメロペネムに感受性を有していても、治療効果が得られない症例があることに注意しなければなりません。現在、国内で多く検出されている IMP-6 産生 CPE はアミノ配糖体、ST 合剤に感受性を示すものが多いです (図 2)。

米国や欧州ではステルス型 CPE について、通常の治療では感受性を示す単剤による治療を行っています。また重症感染症の場合はステルス型のようにカルバペネムの MIC₄ (-8) の CPE の場合は in vitro 試験管内で感受性を示すカルバペネムと他の薬剤の併用療法が推奨されています。残念ながらわが国ではまだ治療法についてのガイドラインはありません。

予防

院内で IMP-6 産生 CPE のようなメタローβ-ラクタマーゼ産生 CPE が分離された場合、迅速に適切な感染対策を行う必要があります (図 5)。分離された患者の個室管理あるいはコホート管理、専任看護師の配置、定期的な直腸スワブによるサーベイランス、医療従事者、介助者の標準予防策、手指消毒、接触物品

の定期的消毒などを実施します。CPE のコロナイゼーションは 月、場合によっては年の単位で長期化する傾向があるので、特に ICU 入院、中心静脈栄養カテーテル装着、抗菌剤の長期投与、糖尿病などのリスク因子を持つ患者は注意が必要です。

イミペネム感性/メロペネム耐性腸内細菌科細菌は IMP-6 産生ステルス型 CPE でした。わが国では ESBL 産生菌の爆発的な増加の陰に隠れて密やかにステルス型 CPE が分離され始めています。スクリーニングでいかに効率よくこの菌を見出し、感染対策を行って、院内での保菌の広がりを抑えることが極めて重要と考えられます。

図5

CPE感染対策

- ✓ 分離された患者の個室管理あるいはコホート管理
- ✓ 専任看護師の配置
- ✓ 定期的な直腸スワブによるサーベイランス
- ✓ 医療従事者、介助者の標準予防策
- ✓ 手指消毒
- ✓ 接触物品の定期的消毒

CPEのコロナイゼーションは'月'、時には'年'の単位で長期化する可能性があるため、特にICU入院、中心静脈栄養カテーテル装着、抗菌剤の長期投与、糖尿病などのリスク因子を持つ患者は注意が必要です。