



2011年11月16日放送

「話題の耐性菌」

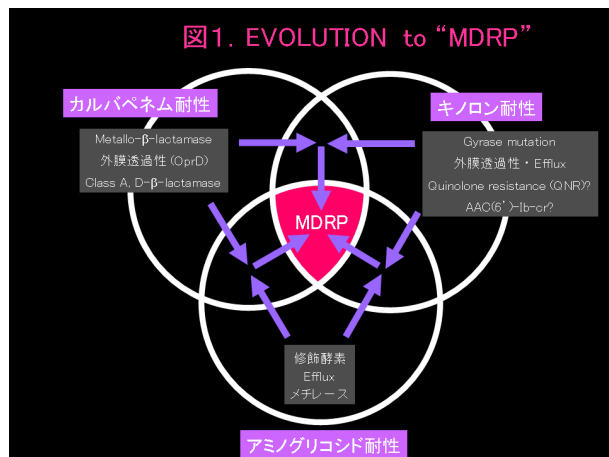
東邦大学 微生物・感染症学教授
館田 一博

はじめに

今日、臨床現場で見られるほとんど全ての病原体において耐性菌が出現しています。特に呼吸器科領域では、肺炎球菌、インフルエンザ桿菌、マイコプラズマなどの市中肺炎病原体から、院内肺炎の原因菌としての MRSA、多剤耐性緑膿菌や、さらには基質拡張型βラクタマーゼやメタロβラクタマーゼ産生菌の増加が大きな問題となっています。また昨年には、多剤耐性アシネトバクターやニューデリー・メタロβラクタマーゼ、いわゆる NDM-1 産生菌の話題が大きく報道されたのは記憶に新しいところかと思えます。ここでは、多くの耐性菌の中から今最も注目されている耐性菌として多剤耐性緑膿菌とアシネトバクター、そして新たに出現した NDM-1 産生菌についてお話してみたいと思います。

多剤耐性緑膿菌の話題

緑膿菌はブドウ糖非発酵のグラム陰性桿菌で、水系を中心に自然界に広く存在する細菌です。臨床から分離される緑膿菌の多くは特徴的な緑色の色素（ピオシアニン）に加え、菌体外酵素、菌体外毒素、菌体外多糖体などの病原因子を産生し、また菌体構成成分としてエンドトキシン、鞭毛、線毛など多数の病原因子を保有していることが特徴です。もともと緑膿菌は抗菌薬に対して耐性化傾向が強い細菌ですが、最近ではカ

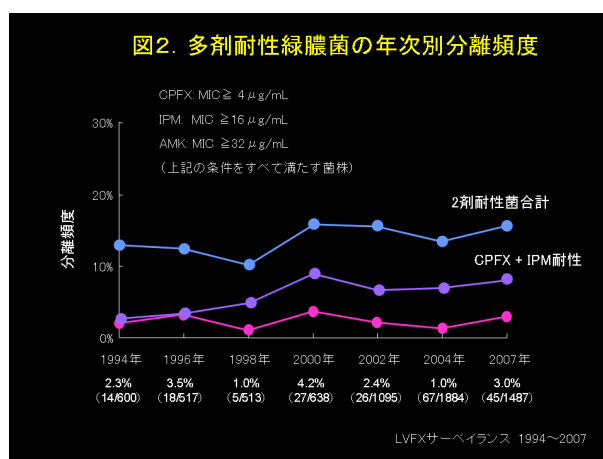


ルバペネム系薬、アミノグリコシド系薬、ニューキノロン系薬に同時に耐性を示す、いわゆる multiple drug resistant *P. aeruginosa*、MDRP、多剤耐性緑膿菌が出現し問題となっています。現時点での MDRP の分離頻度は 1~3% とそれほど高率ではありませんが、本菌感染症が高度免疫不全宿主に発症しやすいこと、強力な抗菌薬療法

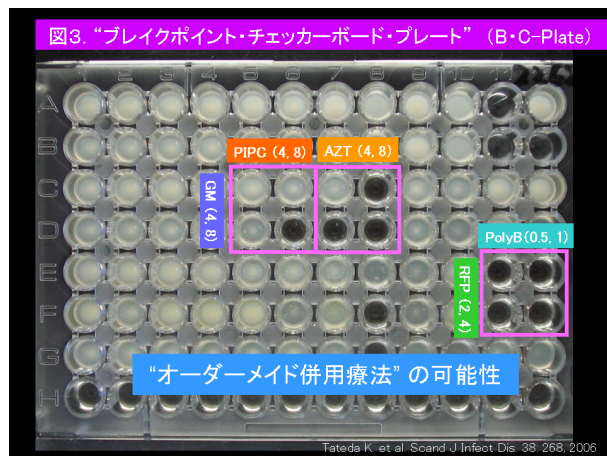
に関わらず高い死亡率を示すことから、施設ごとの MDRP の分離頻度およびその感染症の発症動向には特別な注意を払う必要があります (図 1, 2)。

緑膿菌が健常人に感染することは稀ですが、好中球減少、免疫抑制剤投与、熱傷、慢性閉塞性肺疾患、人工呼吸器装着などの宿主において本菌は致死的原因となります。特に最近では、人工呼吸器装着中の宿主に発症する人工呼吸器関連肺炎 (ventilator-associated pneumonia: VAP) の原因として注目されています。その他に好中球減少患者に発症する緑膿菌性敗血症では、腸管内に潜在する緑膿菌の過増殖に引き続き、腸管粘膜から血液内に菌が侵入、肝臓を経て全身性の敗血症に進展する、いわゆるバクテリアル・トランスロケーションによる内因性敗血症の原因としても重要であることが知られています。

多剤耐性緑膿菌が原因となった感染症の予後は、基礎疾患の重症度と密接に関連し、血液疾患、好中球減少患者などの場合には死亡率が 50% を超えることもあります。本菌感染症を疑った場合には、強力な抗菌薬療法を速やかに開始しなければなりません。緑膿菌は多様性に富む細菌であり、国・地域、あるいは施設ごとに抗菌薬感受性が大きく異なります。したがって、エンピリックな治療を開始する場合には、可能な限り施設ごとの感受性情報、あるいは以前の分離菌の薬剤感受性結果などを参考に抗菌薬を選択することが重要です。一般的には、抗緑膿菌作用の強いカルバペネム系薬、第 3・第 4 世代セフェム、ピペラシリン/タゾバクタム、モノバクタム系のアズトレオナムなどを基本に、アミノグリコシド系薬のアミカシンやアルベカシン、キノロン剤として注射剤のシプロフロキサシン、パズフロキサシン、レボフロキサシンなどの併用療法が行



われることとなります。MDRP 感染症に対する抗菌薬の併用療法に関しては、抗菌薬のブレイクポイント濃度を組み合わせたブレイクポイント・チェッカーボード法が考案され、その有用性が検討されています(図3)。最近になって、MDRP に対するコリスチンの有効性が注目されていますが、残念ながら現在のところ本邦においては、個人輸入を除いて本剤を利用することはできません。現在、コリスチンの再承認に向けた動きがみられていますが、利用できるようになるまでにはもう少し時間がかかりそうです。



多剤耐性アシネトバクターの話題

アシネトバクター属細菌はナイセリア科に属する細菌であり、ブドウ糖非発酵グラム陰性桿菌に分類されます。その他のナイセリア科の細菌が主に恒温動物の体内に生息しているのに対し、アシネトバクター属細菌は院内を含め自然環境にも広く分布することが特徴です。特に、緑膿菌などのブドウ糖非発酵菌が水回りに分布するのにに対し、本菌は MRSA などと同様に、乾燥環境からも高頻度に分離されます。この特徴からアシネトバクター属細菌は“Gram-negative MRSA”とも形容されています。これまでに 30 菌種以上のアシネトバクターが報告されていますが、臨床検体から分離されるもののほとんどが *A. baumannii* です。最近、アシネトバクターにおいても緑膿菌と同じように、カルバペネム、アミノグリコシド、キノロンの 3 系統に同時に耐性を示す多剤耐性アシネトバクターが出現し問題となっています。昨年、都内の大学病院で多剤耐性アシネトバクターの院内感染が報告されたことは記憶に新しいところかと思えます。

多剤耐性アシネトバクターに対する抗菌薬療法も MDRP 感染症と同様にしばしば困難となります。アシネトバクター感染症に対する抗菌薬療法として興味深い知見は、本菌に対してスルバクタムなどのβラクタマーゼ阻害剤が強い抗菌活性を示すという事実です。したがって、アシネトバクター感染症に対する抗菌薬の選択においては、スルバクタムとアンピシリンの合剤、あるいはスルバクタムとセフォペラゾンの合剤などの薬剤感受性も参考にすることが必要です。また、通常はグラム陰性菌に対しては無効な

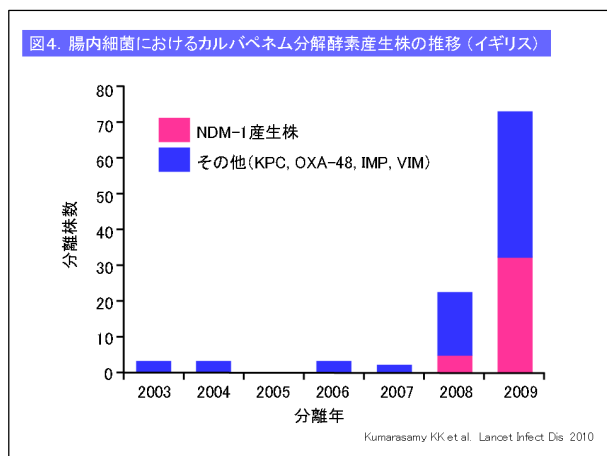
ずのリファンピシンが本菌に対して強い殺菌作用を示すことも特徴です。多剤耐性アシネトバクター感染症においては、日本では使用できないコリスチンやチゲサイクリンしか感受性がないような株が原因となることもあります。この場合には、分離菌の薬剤感受性結果を参考にしながら、スルバクタム含有製剤、リファンピシンなどとの併用療法を考慮することになります。

NDM-1 産生菌

最後に、カルバペネム系薬も分解してしまうニューデリー・メタロβラクタマーゼ産生菌、いわゆる NDM-1 産生菌についてお話しします。

カルバペネム系薬はグラム陽性菌、グラム陰性菌、嫌気性菌に対して広域かつ強力な抗菌活性を有していることが特徴で、現在日本ではイミペネム、メロペネム、パニペネム、ビアペネム、ドリペネムの 5 剤が利用されています。このカルバペネム剤に対して耐性を示す株の世界的な増加が報告されています。特に、グラム陰性菌の産生するβラクタマーゼでクラス B 型に分類されるメタロβラクタマーゼ産生菌の増加が大きな問題となっています。本酵素は活性中心に亜鉛を有していることからメタロβラクタマーゼという名前がつけられていますが、その多くが緑膿菌などのブドウ糖非発酵菌から検出されていました。

しかし最近になって、新しいタイプのメタロβラクタマーゼが大腸菌や肺炎桿菌から見つかると大きな問題として取り上げられています(図4)。インドのニューデリーで初めて見つけて来たことからニューデリー・メタロβラクタマーゼ、NDM-1、と命名されました。NDM-1 も分類学的にはメタロβラクタマーゼの 1 つですが、この酵素の



もっとも大きな特徴は、大腸菌や肺炎桿菌などの市中感染の原因菌から分離されているという事実です。これまでのメタロβラクタマーゼが緑膿菌などのブドウ糖非発酵菌を中心に院内から分離されていたのに対し、NDM-1 産生菌は市中感染症の原因菌として、健康な人からも分離されているということが問題となります。2011年11月時点で本邦ではまだ3症例のみから NDM-1 産生菌が分離されているだけですが、そのうちの2例は

インドへの旅行歴のない高齢者からの分離でした。この事実は、すでにNDM-1産生菌が我々の腸管内に潜在し、水面下で蔓延しつつある状況を示唆しています。今後、NDM-1産生菌の分離頻度がどのように推移するのか、世界的な視点で追跡していく必要があると思われます。

以上、多剤耐性緑膿菌、アシネトバクター、そして新しいメタロβラクタマーゼとしてのNDM-1産生菌の話題についてお話ししました。